

767

N.º 6

AS

LEUCOMAINAS

E EM ESPECIAL

*Importancia das leucomainas urinarias na explicação
da toxicidade das urinas.*

Toxicidade d'urinas normaes e de tuberculosos.

Dissertação inaugural

Apresentada á

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

POR

Alberto Pereira Pinto d'AGUIAR



MDCCCXCIII

—
TYPOGRAPHIA OCCIDENTAL
80, Rua da Fabrica, 80
PORTO

69/6 ENC

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

CONSELHEIRO-DIRECTOR

VISCONDE DE OLIVEIRA

SECRETARIO

RICARDO D'ALMEIDA JORGE

CORPO DOCENTE

Professores proprietarios

| | |
|--|-------------------------------------|
| 1. ^a Cadeira—Anatomia descriptiva geral | João Pereira Dias Lebre. |
| 2. ^a Cadeira—Physiologia | |
| 3. ^a Cadeira—Historia natural dos medicamentos e materia medica | Dr. José Carlos Lopes. |
| 4. ^a Cadeira—Pathologia externa e therapeutica externa | Antonio Joaquim de Moraes Caldas. |
| 5. ^a Cadeira—Medicina operatoria. | Pedro Augusto Dias. |
| 6. ^a Cadeira—Partos, doenças das mulheres de parto e dos recém-nascidos | Dr. Agostinho Antonio do Souto. |
| 7. ^a Cadeira—Pathologia interna e therapeutica interna | Antonio d'Oliveira Monteiro. |
| 8. ^a Cadeira—Clinica medica | Antonio d'Azevedo Maia. |
| 9. ^a Cadeira—Clinica cirurgica | Eduardo Pereira Pimenta. |
| 10. ^a Cadeira—Anatomia pathologica | Augusto Henrique d'Almeida Brandão. |
| 11. ^a Cadeira—Medicina legal, hygiene privada e publica e toxicologia | Manoel Rodrigues da Silva Pinto. |
| 12. ^a Cadeira—Pathologia geral, semiologia e historia medica. | Illidio Ayres Pereira do Valle. |
| Pharmacia | Vaga. |

Professores jubilados

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| Secção medica | José d'Andrade Gramacho. |
| Secção cirurgica | Visconde de Oliveira. |

Professores substitutos

| | |
|----------------------------|--|
| Secção medica | { Antonio Placido da Costa. Maximiano A. d'Oliveira Lemos. Ricardo d'Almeida Jorge. Candido Augusto Correia de Pinho. |
| Secção cirurgica | |
| | |

Demonstrador de Anatomia

| | |
|---------------------------|-------------------------------------|
| Secção cirurgica. | Roberto Belarmino do Rosario Frias. |
|---------------------------|-------------------------------------|

A Escola não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação e enunciatas nas proposições.

(Regulamento da Escola de 23 d'abril de 1840, art. 155).

A' memoria de meu pae

A MINHA EXTREMOSA MÃE

offerecer tão pouco a quem devo tudo, não representa senão um testemunho d'intimo reconhecimento e gratidão, uma prova de amor e uma admiração por tanto sacrificio realizado.

AO ILL.^{MO} E EX.^{MO} SNR.

Dr. FERREIRA DA SILVA

Illustrado professor
e dignissimo director do Laboratorio Municipal

em homenagem á sua affabili-
dade e muita sciencia, a admiração
e respeito do discipulo e a gratidão
e reconhecimento do amigo.

AO ILL.^{MO} E EX.^{MO} SNR.

Dr. RICARDO JORGE

*Iminente professor e
dignissimo director do Serviço Municipal de Saude e Hygiene*

AO

ILLUSTRADO CORPO DOCENTE

DA

Escola Medico-Cirurgica do Porto

AO MEU ILLUSTRE PRESIDENTE

O ILL.^{mo} E EX.^{mo} SNR.

DR. MAXIMIANO DE LEMOS

o testemunho sincero da minha
gratidão e respeito.

Foi guiado pelo esplendor progressivo do mais brilhante e fecundo processo pathogenico, a auto-intoxicação, dominado pelas recentes e fascinantes conquistas da chimica biologica e influenciado pelo meio experimental em que decorreu a minha educação nos dois ultimos annos, que me lancei com o maximo enthusiasmo no assumpto que será tratado nas paginas seguintes.

Ao eminente professor e distinctissimo chimico, o Ex.^{mo} Snr. Dr. Ferreira da Silva, eu devo um decidido auxilio, sem o qual ser-me-hia impossivel emprender este trabalho.

Franqueando-me o Laboratorio que a sua illustrada direcção torna sobejamente conhecido, pondo á minha disposição a vasta somma dos seus conhecimentos, tornou-me profundamente reconhecido e grato.

Embrenhado n'uma questão, ainda nascente, confusa e indecisa, pude comprehender a vastidão do assumpto escolhido e lastimar que um obreiro de tão fraco arcabouço ousasse emprender a sua dissecção.

Na segunda parte da minha dissertação, as subtilezas, as difficuldades, os contratempos inherentes a um trabalho experimental tão complicado, esfriaram muitas vezes o meu enthusiasmo, levantaram em mim assomos de revolta; a vontade decidida de não retrogradar e o aguilhão constante da minha curiosidade, accendeu aquella e dominou estes facilmente.

Não attingi a fim que me propozera e ao illustrado jury que tem d'avalisar esta minha ultima prova, espero merecer a benevolencia que cada um dos seus membros sempre me dispensou.

Ao Ex.^{mo} Snr. Dr. Joaquim Pinto d'Azevedo, agradeço penhorado a espontaneidade com que poz á minha disposição a sua bem dirigida enfermaria, onde escolhi os exemplares para o meu estudo.

Aos Ex.^{mos} Snrs. Drs. Joaquim José Geraldês Leite, illustrado cirurgião-mór e o seu dignissimo ajudante Joaquim Augusto Cambezes expresso o meu reconhecimento, pela permissão de realisar algumas observações entre as praças da nossa Guarda Municipal.

SUMMARIO

PRIMEIRA PARTE

LEUCOMAINAS EM GERAL

I—DEFINIÇÃO E IMPORTANCIA DAS LEUCOMAINAS.

I

Definição: — leucomainas, ptomainas, alcaloides vegetaes; importancia do papel etiologico e pathogenico das leucomainas; meios de defeza do organismo, oxydação, expulsão e propriedades antitoxicas das nossas cellulas; toxicidade e acção physiologica das leucomainas; sua importancia biologica e physiologica; o seu papel na therapeutica e clinica.

II—RESUMO HISTORICO.

II

a) *Ptomainas.*

12

1.^a phase: — os trabalhos de Panum, Gaspard, Stick., etc., doutrinas de Liebig, a sepsina de Bergmann e Schmiedberg, as ptomainas cadavericas; 2.^a phase: — os trabalhos de Gautier e Selmi, sua importancia physiologica e medico-legal.

b) *Leucomainas*,

21

antiguidade do seu conhecimento, as descobertas de Liebig, Adolpho Strecker, etc., os trabalhos italianos, impulso dado por Gautier ao estudo dos alcaloides animaes, a verdadeira descoberta e comprehensão das leucomainas.

III—ORIGEM DAS LEUCOMAINAS.

29

Relação das leucomainas com os outros derivados da desassimilação dos albuminoides, sua produção á custa da vida anaerobia dos tecidos; identidade da vida anaerobia das nossas cellulas com as fermentações bacterianas; as experiencias de Gautier e Landi sobre o funcionamento anaerobio dos tecidos animaes, a expulsão de hydrogenio e azoto gazosos como resultado das fermentações sem ar; produção das leucomainas no musculo conservado; processos chimicos que originam os alcaloides animaes: hydratação — a vida anaerobia das nossas cellulas não é uma putrefacção, os phenomenos syntheticos—os venenos bacterianos são productos syntheticos dos microbios, mas esses venenos são nucleo-albuminas ou nucleinas; os phenomenos de redução; origem nucleinica das leucomainas, trabalhos de Kossel; a lecithina; conclusões.

IV—CHIMICA DAS LEUCOMAINAS.

57

a) *Relacionação com os outros alcaloides:*

57

os alcalis organicos, distincção entre alcalis artificiaes, alcaloides vegetaes, ptomainas e leucomainas, divisão de todas as bases organicas em dois grupos: 1.º bases de cadeia aberta, 2.º bases de cadeia fechada,

| | |
|--|----|
| b) <i>Estado do azoto na molecula alcaloídica,</i> | 62 |
|--|----|

a existencia dos grupos amidogeneo, imidogeneo e nitrilico, importancia do grupo cyanico, synthese da albumina.

| | |
|----------------------------------|----|
| c) <i>Propriedades chimicas,</i> | 67 |
|----------------------------------|----|

analogia com as ptomainas, reacções principaes.

| | |
|----------------------------------|----|
| d) <i>Methodos d'extracção :</i> | 70 |
|----------------------------------|----|

os de Gabriel Pouchet, Thudichum, os methodos de Gautier.

| | |
|----------------------------------|----|
| V—CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCOMAINAS. | 73 |
|----------------------------------|----|

| | |
|-------------------------------|----|
| VI—DESCRIÇÃO DAS LEUCOMAINAS. | 81 |
|-------------------------------|----|

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1.º <i>Leucomainas xanthicas.</i> | 81 |
|-----------------------------------|----|

| | |
|------------------------|----|
| a) <i>Propriedades</i> | 81 |
| b) <i>Constituição</i> | 84 |
| c) <i>Enumeração</i> | 87 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| 2.º <i>Leucomainas creatinicas.</i> | 90 |
|-------------------------------------|----|

| | |
|------------------------|----|
| a) <i>Propriedades</i> | 90 |
| b) <i>Constituição</i> | 91 |
| c) <i>Enumeração</i> | 94 |

| | |
|----------------------------------|----|
| 3.º <i>Leucomainas aminicas.</i> | 96 |
|----------------------------------|----|

| | |
|----------------------------|----|
| 4.º <i>Acidos amidados</i> | 99 |
|----------------------------|----|

| | | |
|-----------------|--|-----|
| 5. ^o | <i>Leucomainas varias.</i> | 101 |
| I | <i>Leucomainas do sangue normal</i> | 101 |
| II | — <i>do leite</i> | 103 |
| III | — <i>da saliva</i> | 104 |
| IV | — <i>do ar expirado</i> | 104 |
| V | — <i>da gordura humana normal</i> | 108 |
| VI | — <i>do figado e baço</i> | 109 |
| VII | — <i>do cerebro</i> | 110 |
| VIII | — <i>da carne fresca</i> | 110 |
| IX | — <i>do oleo de figado de bacalhau</i> | 110 |

SEGUNDA PARTE

LEUCOMAINAS URINARIAS

| | | |
|-----|--|-----|
| I — | GENERALIDADES. | 115 |
| a) | <i>Existencia das leucomainas urinarias</i> | 115 |
| | normaes e pathologicas; alguns auctores negam a presenca de leucomainas nas urinas normaes; explicação d'esta negação. | |
| b) | <i>Investigação das leucomainas pelo reagente iodo-iodado;</i> | 117 |
| | vantagens e technica d'este methodo. | |
| c) | <i>Toxicidade urinaria,</i> | 121 |
| | relação entre a toxicidade urinaria e as leucomainas, theoria uremica de Scherer, Schottin, | |

etc.; valor da toxicidade urinaria; critica das oscillações devidas ás variadas condições do individuo e da experiencia; os resultados concordantes dos nossos trabalhos provam a pequena variabilidade experimental.

- d) *Technica*, 128

das nossas experiencias.

II—TOXICIDADE DAS URINAS NORMAES. 133

Razão d'este estudo.

- a) *Escolha do typo normal*, 133

attributos dos nossos exemplares.

- b) *Condições da urina*, 135

a sua mineralisação exaggerada.

- c) *Dose toxica da urina normal*, 136

os nossos resultados differem pouco dos de Bou-chard.

- d) *Qualidades toxicas*, 139

acção sobre os diversosapparelhos, urinas estupefacientes e convulsivantes

- e) *Variações physiologicas de toxicidade*, 146

urinas diurnas e nocturnas.

- f) *Causas da toxicidade urinaria*, 150

influencia dos productos mineraes e sobretudo da potassa, as leucomainas.

| | |
|---|-----|
| TABELLAS— <i>resumo das observações de toxicidade d'urinas normaes.</i> | 157 |
|---|-----|

| | |
|---|-----|
| III—TOXICIDADE D'URINAS DE TUBERCULOSOS | 165 |
|---|-----|

| | |
|---|-----|
| a) <i>Caracteres dos doentes e das urinas ensaiadas :</i> | 165 |
|---|-----|

dados clinicos fornecidos pelos doentes observados, condições d'observação, caracteres da urina.

| | |
|-------------------------|-----|
| b) <i>Dose toxica :</i> | 172 |
|-------------------------|-----|

media de toxicidade, comparação com a das urinas normaes.

| | |
|--------------------------------|-----|
| e) <i>Qualidades toxicas :</i> | 174 |
|--------------------------------|-----|

as alterações dos diversos systhemas, a acção predominante convulsiva d'estas urinas, o seu grau hypothermico e relação com o estado febril do doente, ausencia de toxicidade e alterações trophicas tardias.

| | |
|----------------------------------|-----|
| d) <i>Variabilidade toxica :</i> | 178 |
|----------------------------------|-----|

relação directa entre a predisposição e a toxicidade, toxicidade urinaria dos predestinados, predispostos e não predispostos, toxicidade das urinas diurnas e nocturnas, relação com os dados clinicos, differença toxica que as caracteriza.

| | |
|----------------------------------|-----|
| IV—CAUSAS DE TOXICIDADE URINARIA | 185 |
|----------------------------------|-----|

Meios d'estudo.

a) *Urinas descoradas,* 187

dados analyticos, sua menor toxicidade, relação das materias córantes soluveis na agua com os dados clinicos, injeccão das materias córantes separadas da urina, propriedades physiologicas das urinas descóradas.

b) *Productos soluveis no alcool:* 193

dados analyticos, relação inversa da sua toxicidade com a da urina de que proveio, causas da sua toxicidade, papel das leucomainas, proporcionalidade da dose toxica do residuo alcoolico e das leucomainas que contem, propriedades physiologicas do residuo alcoolico.

c) *Productos soluveis na agua:* 200

papel das materias córantes e principios mineraes, propriedades physiologicas, myosis e acção convulsivante.

d) *Productos mineraes.* 201

TABELLAS — *resumo das observações de toxicidade d'urinas de tuberculosos.* 207

V—LEUCOMAINAS DAS URINAS DE TUBERCULOSOS. 217

Methodos d'analyse empregados, seu valor.

a) *Methodo d'extracção de Gautier:* 220

identificação da trimethylamina, exiguidade e impureza dos residuos.

b) *Methodo d'extracção pelo phospho-molybdato:* 223

separação das bases.

- c) *Toxicidade geral das leucomainas:* 232

valor toxico e symptomatologia das leucomainas tuberculosas.

- d) *Analyse de cada grupo de bases:* 235

bases A, seu pequeno valor; B 1.º e B 2.º, bases xanthicas; bases B 3.º, seu valor physiologico, toxicologico e chimico, estas bases produzem convulsões e hypopnea; bases C, sua importancia, a narcose, sialogenese e a apnea são os caracteres physiologicos d'estas bases, o seu valor toxicologico.

- e) *Complexidade das leucomainas* 248

- f) *Extracção pelo methodo de Griffiths* 249

VI—LEUCOMAINAS DA URINA NORMAL 253

- a) *Existencia das leucomainas da urina normal:* 253

os resultados negativos de Villiers, trabalhos de G. Pouchet, Adduco, Thudichum, Gautier, Griffiths, etc., a existencia das bases xanthicas e creatinicas.

- b) *Methodo d'extracção pelo acido phosphomolybdico:* 257

toxicidade e composição das leucomainas isoladas, influencia dos elementos mineraes.

- c) *Caracteres dos diversos grupos isolados:* 260

B 1.º, B 2.º, B 3.º e C, valor toxico de cada grupo, comparação com os residuos analogos d'urinas de tuberculosos; a ausencia de acção sialogenica e narcotica nas bases C deve attribuir-se á influencia toxica dos elementos mineraes.

CONCLUSÕES (da 2.ª parte) 266

PRIMEIRA PARTE

Leucomainas em geral



LEUCOMAINAS EM GERAL

I

DEFINIÇÃO E IMPORTANCIA DAS LEUCOMAINAS

Definição: — leucomainas, ptomainas, alcaloides vegetaes; importancia do papel etiologico e pathogenico das leucomainas; meios de defeza do organismo: oxydação, expulsão e propriedades anti-toxicas das nossas cellulas; toxicidade e acção physiologica das leucomainas; sua importancia biologica e physiologica; o seu papel na therapeutica e clinica.



As leucomainas são compostos organicos azotados, dotados de função basica, produzidos pelos processos de desintegração das nossas cellulas no seu estado physiologico ou pathologico.

As ptomainas são corpos analogos, produzidos pelos microbios, cellulas extranhas ao organismo animal. «*Pas de ptomaines sans microbes*». (GAUTIER).

Os alcaloides vegetaes, que fornecem o maior e mais importante grupo da grande classe das

bases organicas, são productos azotados basicos da vida anaerobia das cellulas vegetaes.

As leucomainas e ptomainas constituem o grupo dos alcaloides animaes, em contraposição ao dos alcaloides vegetaes.

Embora, como veremos, não haja distincção nitida entre estas tres especies de compostos, e sobretudo entre as duas primeiras, estas tres grandes divisões devem ser mantidas, e é exactamente do estudo d'uma d'ellas que nos occuparemos.

O interesse e as curiosas particularidades que o estudo d'estas substancias em tão tenra idade nos tem revelado são symptomas de valor para confiar no seu futuro promettimento.

A luz vivissima lançada sobre a etiologia e pathogenia morbidas pelos nossos fracos conhecimentos a respeito dos alcaloides animaes, os interessantes descobrimentos que lhes são devidos no campo da physiologia, as lacunas que preencheram na biologia, o impulso dado á chimica biologica, os resultados, alguns d'elles brilhantes, fornecidos á therapeutica e as proveitosas conclusões que a clinica d'elles utiliza, são outros tantos factos que demonstram bem a importancia e alcance de tal estudo.

De parte das nossas cellulas viver putrefactivamente (vida anaerobia, comparavel á dos fermentos bacterianos) resulta encontrarmos

nas nossas excreções substancias analogas ás produzidas na fermentação anaerobia dos albuminoides.

Essas substancias, as leucomainas, algumas eminentemente toxicas, produzidas por via de redução, são excessivamente oxydaveis, e d'ahi a resistencia que o organismo oppõe á auto-intoxicação, visto que ellas serão incessantemente destruidas pelo oxygenio. A minima porção que escapa a esta oxydação encontramol-a nós nas nossas excreções, e esta expulsão constitue tambem um potente meio de defesa do organismo.

Mas, que por qualquer circumstancia, a producção das leucomainas seja exaggerada ou que o accesso do ar até ao sangue seja diminuido; que a hemoglobina decresça, ou que substancias extranhas estorvem a hematose, que os excitantes da oxydação, que os ha, diminuam ou se insolubilizem ou que o poder anti-toxico d'alguns dos nossos órgãos diminua, que os nossos órgãos excretores se fechem á expulsão d'estas materias nocivas, e nós assistiremos, pela acção sobre os centros nervosos, a uma serie de phenomenos d'ordem pathologica que se desenrolam e succedem necessariamente e cujo conjuncto contribue a formar o typo de cada doença.

E assim ficam explicadas as alterações nervosas da chlorose, da anemia, da gravidez, da fadiga intellectual (*surmenage*) ou phy-

sica, da uremia e um complexo de symptomas proprios de cada doença e resultantes da acção d'estes productos que a experiencia tem demonstrado augmentar no estado pathologico.

As experiencias de Villiers, Aducco, Lepine e Guerin, Bouchard, Griffiths, etc., e as nossas proprias (1) demonstram o augmento das substancias basicas, já no estado pathologico, já em algumas das variadas modalidades physiologicas a que podemos estar sujeitos.

A oxydação intra-organica e a expulsão pelos órgãos de excreção não são ainda os unicos meios de luta do organismo contra a toxicidade d'alguns d'estes agentes. Elle proprio possui órgãos destinados á destruição d'esses venenos, e elabora a par dos seus venenos muitos dos seus antidotos ou substancias beneficas.

Os trabalhos de Abelous e Langlois sobre as capsulas supra-renaes (2) demonstram o seu poder antitoxico: as rãs privadas das capsulas supra-renaes morrem, a morte dá-se mais rapidamente quando n'uma rã acapsulada se injecta o sangue d'uma rã moribunda, egualmente acapsulada. A substancia que as capsulas supra-renaes destroem ou para a qual

(1) Vide: 2.ª parte d'esta dissertação.

(2) *La semaine medicale*, 1892, pag. 75, 195, 231, 456.

segregam um antidoto, é produzida nos musculos e obtem-se por um extracto alcoolico, já dos musculos de rãs acapsuladas, já de musculos tetanizados com previa suspensão da circulação. A morte das rãs acapsuladas, ou d'aquellas em que se injectaram estes extractos, dá-se por paralysis, começando pelos membros posteriores, e terminando pela respiração.

As capsulas supra-renaes teriam pois como função destruir ou neutralisar as substancias curarisantes produzidas pelos musculos.

A enorme importancia do corpo thyroideu, do pancreas, das glandulas vasculares e testiculares e mesmo de todas as cellulas do nosso organismo sob o ponto de vista das suas secreções beneficas, tem-se gradualmente desenrolado perante os trabalhos de Brown-Sequard, Arsonval, Gley, Abelous, Langlois, Lanceraux, Bouchard, Gautier, etc.

Sobre a natureza d'estes compostos, sobre a sua origem e modo d'acção quasi nada é conhecido. O denso mysterio que encobre estes intimos phenomenos cellulares, só com extrema difficuldade pôde ser desvendado.

Entre os corpos que escolhemos para assumpto da nossa these existem uns, dotados d'uma extrema toxicidade: as bases creatinicas, a neurina, a cholina, muitas leucomainas pathologicas, etc., outros inoffensivos ou mesmo beneficiadores: as leucomainas

xanthicas que contêm a par de membros inertes, como a adenina, carnina e guanina, outros que favorecem a vida das nossas cellulas : á espermína, temporariamente incluída n'este grupo, é devida em grande parte a acção excitante, tónica e esthenica do liquido testicular; a xanthina e hypoxanthina são excitantes musculares.

Sob o ponto de vista toxicologico, as leucomainas podem dividir-se em quatro grupos: (1)

Bases xanthicas, de acção physiologica pouco espectacular, são destituídas de toxicidade.

Bases carbopyridicas e analogas. Estupefaciam os animaes quando injectadas em doses fortes (0,5^{gr.} por kilogramma).

Não parecem pois ser perigosas.

Bases nevrinicas e hydropyrrollicas. São as mais venenosas. Injectadas em ratos na dose de 0,01^{gr.} produzem dyspnea intensa, movimentos espasmodicos dos membros e finalmente alternativas de paralysisia e contracções tetanicas. Os animaes morrem no fim de duas horas.

Bases creatinicas. Dão origem, quando injectadas em ratos, a vomitos e diarrhea; bem depressa manifestam-se abalos tetanicos re-

(1) *Action physiologique des bases extraites du tissu musculaire*; GAUTIER et LUNDI; C. R., t. CXIV, 1892, p. 1453.

petidos, terminando por paralyisia começada nos membros anteriores.

Como veremos (1) esta classificação concorda com os agrupamentos chimicos.

Assim como nem todas as leucomainas são nocivas, assim também a enorme pleiade de toxicos que o organismo incessantemente produz não pertencem senão por uma minima parte a este grupo de substancias.

Tambem a extrema variedade de toxicos faz parte de toda a chimica, e desde a agua até ás toxalbuminas encontramos representantes em cada uma das funcções chimicas mineraes ou organicas.

Assim, no mecanismo do estado physiologico, na pathogenia das alterações morbidas e até nas causas proximas que poem fim aos nossos dias, a cada passo, a cada instante, nas coisas da vida, deparamos com a toxicidade d'uma serie de elementos. (2)

A descoberta d'estes compostos basicos animaes veio uniformisar o processo vital de todo o ser organizado; nos vegetaes como nos animaes, sempre os mesmos processos chimicos dão origem aos mesmos elementos; a energia que utilizam provém das mesmas reacções, o mesmo processo de synthese origina as suas reservas; sómente o animal é

(1) Vide : classificação das leucomainas.

(2) CHARRIN—*Poisons de l'organisme, poisons de l'urine*. (Encycl. des aide-memoires).

mais *aerobio*, assim como o vegetal é mais *anaerobio*.

A biologia e a physiologia são assim devedoras aos alcaloides animaes d'uma das suas mais fecundas generalisações.

A serie immensa e complicada de mutações realizadas no laboratorio cellular começa muito vagamente a desenhar-se sob a acção sempre perseverante e progressiva da chimica biologica. As leucomainas são um dos seus mais brilhantes descobrimentos.

A therapeutica, orientada por esta grandiosa concepção pathogenica, torna-se mais efficaz e racional, e, já utilizando-se d'alguns dos seus elementos, já ajudando o organismo a destruir, neutralisar, ou impedir a formação dos materiaes toxicos, consegue alargar vasta e vantajosamente o campo da sua acção e tornar-se ao mesmo tempo segura e proveitosa.

A injeccção de extractos ou liquidos physiologicos, as inhalações de oxygenio contra os vomitos incoerciveis, a hydrotherapia e as variadas condições tendentes a estabelecer uma boa hygiene cellular são meios que a experiencia e a clinica demonstraram ser os mais proprios, já para combater doenças especificas, já para melhorar e mesmo curar os mais variados estados pathologicos, caracterisados por depressão organica.

A extrema difficuldade da investigação e

doseamento das leucomainas, e as condições de analyse indispensaveis, tornam irrealisavel a sua determinação pratica e clinica, e contudo antevê-se todo o alcance que adviria d'uma tal investigação, tendente a avaliar o grau hygienico da cellula, as alterações das mutações intra-organicas, o poder oxydante do organismo e a existencia d'um ou outro composto proprio d'uma dada doença.

Utilizando porém a fluorescencia devida aos iodetos das leucomainas ou ptomainas consegue-se muito approximadamente dosear em massa e relativamente as leucomainas urina-rias por um methodo simples e seguro. (1)

E eis largamente tracejada a importancia d'estes compostos; a sua actualidade, curiosidade, e o interesse que progressivamente suscitam dispensam-nos de minucioso desenvolvimento e insistencia.

(1) *Vide*: 2.^a parte d'esta dissertação.

II

RESUMO HISTORICO

Descoberta dos primeiros alcaloides vegetaes; a) *ptomainas*, 1.^a phase: os trabalhos de Panum, Gaspard, Stick, etc., doutrinas de Liebig, a sepsi-na de Bergmann e Schmiedberg, as ptomainas cadavericas; 2.^a phase: os trabalhos de Gautier e de Selmi, sua importancia physiologica e medico-legal; b) *leucomainas*, antiguidade do seu conhecimento, as descobertas de Liebig, Adolpho Strecker, etc., os trabalhos italianos, impulso dado por Gautier ao estudo dos alcaloides animaes, a verdadeira descoberta e comprehensão das leucomainas.



STÁ intimamente ligada á dos outros alcaloides a historia dos compostos que nos occupam, e fornece-nos mais um exemplo da morosidade com que se estabelecem as grandes verdades scientificas. E' na realidade preciso quasi um seculo para que nos encontremos hoje ainda no limiar da grande descoberta da funcção basica geral de todo o ser vivo.

A' legião de factos isolados descobertos por innumerados trabalhadores é necessaria a reflexão e synthetisação d'um espirito superior, para os transformar n'um corpo de doutrinas definidas, n'uma verdade scientifica.

A ARMAND GAUTIER e FRANCESCO SELMI cabe esta gloria, aquelle ligando mais especialmente o seu nome ao estudo dos alcaloides produzidos pelo organismo vivo, *leucomainas*, este desvendando toda a importancia dos alcaloides cadavericos ou *ptomainas*.

Nos primeiros annos d'este seculo, cria-se ainda que as unicas substancias formadas pelos vegetaes eram de natureza acida ou neutra. A possibilidade de formação de principios basicos era completamente negada e quando, em 1803, Derosne e um anno depois Seguin e Sertuerner, extrahiram do opio uma substancia crystallisada de reacção alcalina, objectou-se que essa alcalinidade era devida ao ammoniaco usado na sua preparação; e foi preciso que mais tarde productos identicos fossem a cada passo descobertos e que sobretudo nenhuma base mineral se empregasse na sua extracção para que então se acreditasse na formação de principios basicos vegetaes e se constituísse a grande classe dos alcaloides que tão fundamente influenciaram a therapeutica, fornecendo-lhe uma das suas mais poderosas armas.

Vencido este obstaculo, assistimos á mesma reluctancia no que diz respeito aos alcaloides animaes.

a) PTOMAINAS:

Exactamente como para os alcaloides vegetaes, a descoberta dos alcaloides cadavericos

foi precedida do conhecimento da toxicidade dos extractos das materias animaes em putrefacção. E' assim que *Seybert*, no fim do seculo passado (1758), procura determinar a toxicidade dos productos putridos, injectando na circulação geral do cão extractos de carne, pús ou sôro sanguineo apodrecidos. As convulsões, os vomitos, a diarrhea e a fraqueza progressiva eram os symptomas mais frequentes d'este envenenamento que elle cria não se poder dar quando a substancia era ingerida em vez de ser injectada, adoptando n'este ponto as ideas de *Spalanzani* sobre a inocuidade das substancias putridas com que tinha alimentado cães, gatos e aves.

Em 1822 *Gaspard* e *Stick* deram a conhecer a venenosidade dos extractos putrefactos; aquelle, mostrando que o pús, o sangue e a carne pôdres eram eminentemente toxicos, ao passo que as substancias frescas, injectadas como contraprova, se revelavam desprovidas de toda a toxicidade e, além d'isso, tentando avaliar a natureza do veneno putrido por meio das suas experiencias sobre os gases que emanavam d'um fóco em putrefacção; este, demonstrando a mesma toxicidade e analysando a das materias fecaes.

Panum obteve resultados analogos, já aquecendo previamente a 100° os extractos que injectava em animaes, já sujeitando-os a uma filtração demorada sobre o papel: e as-

sim demonstrou a intoxicação isempta de infecção; em 1856 o mesmo physiologista Pannum tenta um primeiro ensaio de dissociação dos productos de putrefacção, estudando os effeitos dos solutos alcoolico e aquoso (não solúvel no alcool). A elle coube o merito de isolar um veneno putrefactivo, fixo, indestructivel a 100°, solúvel na agua, parcialmente insolúvel no alcool e extremamente toxico, de effeitos comparaveis ao veneno da serpente ou ao curara. Elle porém não tentou analysal-o, nem o considerou de natureza alcaloidica ou mesmo albuminoide.

Posto a concurso pelas universidades de Marburg e de Munich o «estudo da infecção putrida e suas causas», um grande numero de auctores allemães, entre os quaes são dignos de menção *Weber*, *Henner*, *Schweninger* e *Müller* publicaram uma serie de memorias das quaes foram coroadas as de *Henner* e *Schweninger*, não obtendo porém resultados precisos, devido isto em grande parte ás ideas reinantes de *Liebig* sobre as fermentações. A maioria affirmava que o veneno da putrefacção era uma substancia albuminoide em via de decomposição, transmittindo o seu movimento destruidor aos tecidos em que fosse injectada.

Em 1866 *Dupré* e *Bence Jones* observaram a existencia nos tecidos animaes d'uma substancia alcaloidica, dando na sua solução sulfuri-

ca uma fluorescencia azul, analoga á que caracteriza as soluções de sulfato de quinina, pelo que a designaram, embora sem ter conseguido estudal-a ou isolal-a, sob o nome de *quinoidina animal*.

Em 1868 depara-se-nos o primeiro exemplo de separação d'um alcaloide, produzido pela vida d'um fermento. E' elle o descoberto por *Oser* na fermentação do assucar pela levedura de cerveja putrefacta e que corresponde á formula $C^{13}H^{20}Az^4$. N'este anno ainda *Bergmann* e *Schmiedberg* extrahiram da levedura de cerveja putrefacta uma materia azotada crystallina a que deram o nome de *sepsina* e que desde então se considerou como a verdadeira productora das septicemias medicas e chirurgicas. Era o veneno putrido por excellencia.

Sonnenschein e *Zülzer* extraem em 1869 dos liquidos de maceração das peças anatomicas, assim como dos obtidos pela putrefacção de pedaços de musculos em agua, um producto, em solução etherea impura, precipitando pelos reagentes geraes dos alcaloides e depositando por evaporação finos crystaes que á experiencia physiologica se comportavam como a atropina.

Rörsch e *Fassebender*, encarregados em 1871 d'uma investigação chimico-legal, extrahiram das visceras sobre que trabalhavam um alcaloide semelhante á digitalina.

Schwanert, collocado em circumstancias identicas, obteve das visceras do cadaver d'uma creança morta repentinamente uma substancia volatil de cheiro especial parecido com o da conicina. Substancia analoga foi encontrada por outros chimicos, entre os quaes *Liebermann* que a extrahiu d'um estomago em principio de putrefacção e *Brouardel* e *Boutmy* do cadaver d'uma mulher morta em virtude de ter comido um pato de recheio; nos restos do pato foi encontrado o mesmo alcaloide que motivou nos outros convivas symptomas de envenenamento não terminados pela morte. Esta substancia mereceu de *Gautier* o nome de conicina. Estes mesmos chimicos obtiveram de visceras de cadaveres provenientes de individuos mortos em circumstancias variadas um alcaloide parecido com a veratrina.

Embora todos estes factos fossem de natureza a provar a existencia de bases animaes putrefactivas, embora a somma de dados collidos fosse n'essa epocha já avultada, as conclusões a tirar eram poucas. A generalisação d'estes productos cadavericos era instavelmente acceite, a sua origem completamente desconhecida, a sua composição e função chimicas ignoradas, o seu papel e relação não entrevistos.

Gaspard, Panum, Bergmann, etc., estudando os venenos putridos, não pensavam

ainda em alcaloides, e é com alvoroço que se recebe a participação de *Selmi* relativa ao caso do general Gibbone, de que a pretendida delphinina, encontrada por ocasião da primeira investigação chimico-legal, não era um alcaloide vegetal mas uma base animal cada-verica.

A esta primeira phase da descoberta dos alcaloides, perfeitamente empyrica e quasi desorientada, segue-se outra caracterizada por um estudo methodico e scientifico. Até aqui, os productos sobre que incidiam as investigações dos chimicos eram complexos e os resultados colhidos eram em consequencia confusos, como impuras eram as substancias extraidas.

A seguir a estas tentativas, operando-se sobre substancias simples e uniformes, obtem-se productos de composição e propriedades definidas, descerrando-se o véu que encobre toda a sua importancia; é então que se começa a comprehender o verdadeiro interesse d'este novo e fecundo ramo das sciencias chimicas.

Dois nomes disputam a gloria de ter, n'este segundo periodo da historia dos alcaloides, encetado o seu estudo methodico, descoberto a sua verdadeira origem e feito realçar toda a sua importancia; são elles os de ARMAND GAUTIER e FRANCESCO SELMI.

A partir de 1869, ARMAND GAUTIER en-

cetou uma serie de experiencias sobre as materias albuminoides em geral e a albumina do ovo em especial. No decorrer d'ellas, notou que estas substancias abandonadas á putrefacção se tornavam fortemente ammoniacaes. Em commum com *Washburn*, um dos seus discipulos, observou a alcalinidade do producto de distillação d'urinas acidas, alcalinidade que era devida á trimethylamina. O ammoniaco deixou de ser considerado por elle como a unica substancia basica a que era devida a alcalinidade dos productos de putrefacção. Guiado por esta ideia theorica realizou em 1872 uma serie de experiencias sobre a decomposição da fibrina do sangue, isempta de materias extractivas, deixando-a decompôr debaixo d'uma camada d'agua durante os mezes de verão.

«No decorrer das minhas experiencias, diz elle (1), sobre as transformações reciprocas dos albuminoides descobri em 1872 que a fibrina do sangue abandonada á putrefacção debaixo d'uma camada d'agua, depois de se ter liquefeito, dando uma grande quantidade d'albumina, acido butyrico e acetico (substancias já assignaladas em 1844 por Wurtz) leucina, tyrosina e leuceina, fornecia ao mesmo tempo uma pequena quantidade d'alcaloides fixos e volateis.»

(1) *Journal d'anatomie et de physiologie*, septembre, 1881.

Estes alcaloides foram isolados no estado de saes chlorhydratos, chloroplatinatos e chloroauratos.

Por outro lado, FRANCESCO SELMI, encarregado em 1870 e 1871 de duas investigações toxicologicas, retirou pelo methodo de Stas dois alcaloides que não conseguiu caracterisar ou incluir nos alcaloides conhecidos.

Desconfiando de que esses productos poderiam muito bem resultar do proprio trabalho putrefactivo e que não tivessem sido introduzidos durante a vida, dedicou-se a uma serie de experiencias sobre cadaveres resultantes de individuos mortos naturalmente, e apresentou á Academia das Sciencias de Bolonha, em 25 de janeiro de 1872, uma memoria (1) tendente a demonstrar:

1.º Que o estomago de cadaveres de pessoas que tenham succumbido a uma morte natural, contém substancias compostas, que se comportam como certos alcaloides vegetaes sem comtudo serem toxicas.

2.º Que esses productos não são a creatina ou tyrosina.

3.º Que se encontram productos analogos no alcool que tem servido á conservação das peças anatomicas.

A estes resultados, confirmados ainda em

(1) *Sui principi alcaloidi naturali nei visceri onde puo nascere sospetto di alcaloidi venefici.*

1874, objectou-se que esses alcalis podiam provir já de substancias vegetaes, já de medicamentos ingeridos em vida; que poderiam ser pseudo-alcalis ou amidas e que finalmente não se provava a sua origem putrida. Para responder a estas objecções, o sabio professor de toxicologia da Universidade de Bolonha apresentou á Academia das Sciencias em 6 de dezembro de 1877 uma nova memoria em que, dando a conhecer o resultado das suas experiencias sobre a putrefacção da albumina do ovo fóra do contacto do ar, annunciou ter obtido dois alcaloides, um fixo, outro volatil.

Foi a confirmação e contraprova das observações de Gautier.

A existencia, importancia e origem dos alcalis putrefactivos ficou estabelecida, e ao passo que os resultados enunciados por Selmi serviram de ponto de partida a numerosos trabalhos, tendentes a avaliar a sua importancia medico-legal, os de Armand Gautier en-cetaram a comprehensão do seu papel physiologico, dotando a chimica biologica d'uma das suas mais fecundas e extensivas conquistas.

Selmi baptisa os seus productos com o nome de *ptomainas* (πτῶμα — cadaver); mais tarde Gautier, continuando no caminho en-cetado, cria as *leucomainas* (λευκομα — albumina do ovo).

Após esta nova phase da historia geral dos alcaloides, a conquista d'esta classe de corpos produzidos pelos microbios no seio das materias albuminoides estava feita.

As ptomainas eram geralmente acceites.

b) LEUCOMAINAS:

Mas, nem ainda se pensava na existencia de compostos analagos formados pela vida normal dos tecidos, embora uma parte d'elles, e bem nitidos, estivesse descoberta e estudada. A mesma relutancia, filha da rotina e de idéas preconcebidas, que encontramos em fazer acceitar, primeiro os alcaloides vegetaes e depois as ptomainas, encontramol-a uma vez ainda na descoberta das leucomainas.

A historia d'estes compostos é a reprodução fiel da dos outros.

Em 1835 *Chevreul* descobre no caldo de carne a creatina que mais tarde é encontrada nos musculos, ao mesmo tempo que *Liebig* em 1849 e depois *Pettenkoffer* descobrem na urina do homem e do cão a creatinina, corpo de propriedades basicas bem accentuadas. D'estes dois corpos e do estudo das suas relações deveria nascer a idéa de que a economia animal é apta para formar corpos alcaloidicos; mas não, diz *Liebig*, a creatina como a creatinina não são bases organicas, e o animal não fornece senão compostos azotados da natureza das amidas e quando muito a methyl e trimethylamina.

Antes, porém, já alguns compostos de alcalinidade fraca, mas bases bem caracterizadas, tinham sido descobertas. Taes são a xanthina encontrada em 1816 por *Marcet* em um calculo urinario, a hypoxanthina extrahida do baço por *Scherer* e dos musculos por *Adolpho Strecker* que ao mesmo tempo define a verdadeira natureza da xanthina e estuda a hypoxantina, guanina, cafeina, etc., estabelecendo o grupo das *leucomainas xanthicas*; a guanina isolada do guano por *Unger* em 1844, a carnina retirada por *Weidel* do extracto da carne.

Em 1869, *Liebreich* observava que a betaina pode encontrar-se na urina humana.

Estes factos não foram sufficientes para chamar a attenção sobre estes compostos e sobre o seu valor physiologico, como passou desapercibido o resultado dos trabalhos de *Gabriel Pouchet*, annunciando (1) ter encontrado na urina normal não só a allantoina, considerada por *Baeyer* como uma urêa, mas a carnina já assignalada no extracto de carne, e um alcaloide indeterminado de que obteve chlorhydrato, chloroplatinato e chloroaurato, bem definidos, e que *Gautier*, um anno depois, constataba ter todas as propriedades geraes das ptomainas.

(1) G. POUCHET — *Thèse de Paris* — *Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine*. 1880.

Em 1879 e 1880 dois chimicos italianos *Paterno* e *Spica* tendo em vista, como objecção aos trabalhos de *Selmi*, demonstrar que os alcaloides por elle encontrados podiam já ahi existir durante a vida, retiraram do figado duas leucomainas, uma das quaes parecia ser a nevrina e encontraram ainda no sangue e albumina d'ovo vestigios d'alcaloides, apresentando as reacções das ptomainas (1).

Ensaaios analogos foram realizados mais tarde pela *Commissão italiana das ptomainas*, analysando a albumina e gemma do ovo, cerebro, figado, baço, coração, pulmão e sangue frescos, e concluindo que a substancia alcaloidica principal existente nos nossos tecidos é a nevrina que ella considera como proveniente da decomposição da lecithina pelo tratamento empregado, analogamente á opinião de *Brieger* (2).

A partir de 1881, *Gautier* dedicou-se a uma serie da trabalhos, tendentes a demonstrar a existencia de compostos basicos da vida normal; tambem, é n'este anno ainda que elle annuncia pela primeira vez, o nunca suspeitado facto de que os animaes produ-

(1) *Gazetta chimica italiana*, t. v., p. 350.

(2) *Relazione delle esperienze fatte nel laboratorio speciale della commissione annessa all'Istituto chimico della R. Università di Roma sulle così dette ptomaine*. Roma; 1885—1.^a parte.

zem normalmente alcaloides, como os vegetaes (1).

Uma das suas primeiras observações diz respeito aos venenos poderosos excretados por animaes e em especial pelo *naja tripudians* ou *cobra capello* em cujo terrivel veneno elle encontrou dois alcaloides em proporção muito minima e que se podem extrahir por um esgotamento methodico pelo ether alcoolico depois da pulverisação do veneno com carbonato de soda secco. D'estes alcaloides, um activa as funcções urinarias e a defecação, produzindo ao mesmo tempo cansaço e desvairamento, outro mergulha o animal em torpor e somnolencia. Porém, nenhum d'elles produz a morte; e esta não deixa de ser a conclusão mais interessante: o verdadeiro veneno dos ophidios não é de natureza alcaloidica. Hoje sabe-se pertencer ás toxo-albuminas.

Estudos analogos tinham sido já realizados nos venenos do sapo e salamandra, em cada um dos quaes Cloez em 1852 isola um alcaloide, o d'aquelle bem definido e caracterizado, produzindo na economia um effeito excitante e em seguida paralyisia e tetano, o d'esta melhor estudado em 1866 por Zalesky que o denomina *salamandrina*.

(1) *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1881, p. 362.

Em 1872, *Corre* mostrou que os peixes venenosos do mar da China e Australia excretam venenos analogos pelas suas propriedades physiologicas ao veneno dos ophidios. O seu exame alcaloidico não foi, porém, realisado.

Continuando no caminho encetado, Gauthier estuda ainda em 1881 a saliva humana normal, e, depois de mostrar a venenosidade do seu extracto aquoso a 100°, venenosidade que varia segundo os diversos momentos de secreção e cujo principal symptoma é a narcose que produz, pelo menos nas aves, obtem pelo reagente de Meyer (iodeto duplo de potassio e mercurio), depois de previa acidulação por acido chlorhydrico, um precipitado que, lavado e decomposto pelo hydrogenio sulfurado, deixa por evaporação da solução, finas agulhas microscopicas d'um chlorhydrato solúvel, que, purificado pelo alcool absoluto, dá com os chloretos d'ouro e platina, crystaes soluveis muito alteraveis. Este chlorhydrato produz com o ferricyaneto e perchloreto de ferro um precipitado de azul da Prussia; a sua solução injectada nas aves mergulha-as em torpor.

Ensaio de toxicidade de urinas e de diluições de diversas visceras tinham sido já realisadas. E' assim que *P. Foa* e *Pellicani* injectaram na veia jugular de coelhos diluições aquosas de visceras frescas, classificando-as se-

gundo a ordem decrescente de venenosidade em: cerebro, capsulas supra-renaes, testiculos, rins, ganglios lymphaticos e figado, sendo de ordinario sem acção, as diluições do baço. Com todas estas injeções viu sempre a morte realizar-se com symptomas de asphyxia aguda, resultante da coagulação do sangue no coração e nos vasos da pequena circulação.

Feltz e Ritter, Bocci e Bauchard estudam, sobretudo este ultimo, a toxicidade urinaria.

Em 1883 *Guareschi e Mosso* extrahiram da carne de vacca a *methyllhydantoina* pertencente á familia dos ureides; como, porém, não encontraram alcaloides, dizem: «Parece pois que as materias animaes frescas não dão, ou quasi não dão, bases alcaloidicas e aquellas que se extrahem provêm provavelmente da alteração que experimentam as substancias albuminoides, sobretudo durante a evaporação a banho maria de grandes massas de liquido que se é obrigado a empregar, operando sobre quantidades consideraveis de carne (1).

Fr. Coppola conclue das suas experiencias sobre sangue fresco, que, attenta a sua alcalinidade natural, é immediatamente agitado pelos solventes neutros, que elle não contém substancias basicas dando as reacções

(1) *Ann. ital. de biologie*, 1883, p. 49.

dos alcaloides. Analogos resultados obtem quando trata identicamente o sangue tendo experimentado uma putrefacção de 15, 30 e 50 dias (1).

E' finalmente GAUTIER que em 1886 após os seus longos e bem conduzidos trabalhos sobre a carne muscular, assenta definitivamente a existencia de bases alcaloidicas geradas na intimidade dos tecidos pelas transformações chimicas que n'elles se realisam (2).

Gautier consegue, guiado por idéas theoricas a que já temos alludido, demonstrar que os tecidos animaes são, como os órgãos das plantas, aptos para produzir alcaloides. E as suas descobertas não confirmaram sómente esta previsão, mas estabeleceram sobre provas experimentaes irrecusaveis a formação universal das leucomainas no seio das cellulas normaes de todos os seres vivos, sem distincção de reino. A importancia dos seus trabalhos é-nos dada a conhecer pelo grandioso das suas consequencias; não só mostra toda a importancia das bases já descobertas porém ainda desconhecidas, mas descobre quasi por completo um novo grupo, relacionando os

(1) F. COPPOLA. *Sulle genesi delle ptomaine* — *Gazetta chimica italiana*, XII, 1882, p. 511-520 e XIII, 1883, p. 11-14.

(2) ARMAND GAUTIER—*Sur les alcaloides dérivés de la destruction bacterienne ou physiologique des tissus animaux. Ptomaines et leucomaines*. — Paris, 1886. (*Bull. de l'Acad. de Médecine* 12 e 16 de janeiro de 1886).

membros d'esta nova e fecunda cadeia, dos compostos chimico biologicos.

Tendo, no decorrer do nosso trabalho, de alludir a esta importantissima memoria, assim como a outros trabalhos do mesmo auctor e descobertas realisadas na epocha actual, dispensamo-nos de alongar esta ligeira exposição.

III

ORIGEM DAS LEUCOMAINAS

Relação das leucomainas com os outros derivados da desassimilação dos albuminoides, sua produção á custa da vida anaerobia dos tecidos; identidade da vida anaerobia das nossas cellulas com as fermentações bacterianas; experiencias de Gautier e Landi sobre o funcionamento anaerobio dos tecidos animaes, a expulsão de hydrogeneo e azoto gazosos como resultado das fermentações sem ar; produção das leucomainas no musculo conservado; processos chimicos que originam os alcaloides animaes: hydratação—a vida anaerobia das nossas cellulas não é uma putrefacção; os phenomenos syntheticos—os venenos bacterianos são productos syntheticos dos microbios, mas esses venenos são nuclealbuminas ou nucleinas; os phenomenos de redução; origem nucleínica das leucomainas, trabalhos de Kossel; a lecithina; conclusões.



s leucomainas pertencem á classe de corpos resultantes da desassimilação ou desintegração das materias albuminoides.

Essas substancias de que nós só muito vagamente conhecemos as relações que as encadeam, assim como a sua origem directa e processo de formação, são muito numerosas, como numerosas são também as variedades de materias proteicas que pela sua simplificação e desdobramentos successivos lhes dão origem.

E assim como não existem elementos para

uma classificação *racional* das materias albuminoides, fundada nos seus productos de desdobramento e por consequencia sobre o conhecimento da sua constituição (1), assim tambem não podemos esperar obter uma boa divisão dos seus derivados de desassimilação.

Gautier classifica-as em 3 familias (2).

(1) LAMBLING (M.)—*Aliments—Encyclopedie chimique* de M. Fremy, t. ix, 1892.

Este auctor á falta de melhor classificação divide as substancias albuminoides em 13 grupos contendo cada um algumas variedades: 1.º *Albuminas* (albumina do ovo e sero-albumina); 2.º *Globulinas* (vitellina, myosina, sero-globulina, substancia fibrinogene); 3.º *Fibrinas*; 4.º *Materias albuminoides coaguladas*; 5.º *Substancias amyloides*; 6.º *Acidalbuminas*; 7.º *Alcali-albuminas*; 8.º *Albumoses* ou *propetonas*; 9.º *Peptonas*; 10.º *Proteides* (hemoglobinas (oxy, metha, etc.), nucleo-albuminas (caseina, nucleinas, mucinas); 11.º *Albumoides* (keratina, elastina, fibroina, sérícina); 12.º *Substancias gelatinosas*; 13.º *Substancias analogas á espongina* (espongina, conchiolina, byssus, corneina, espirographina, etc.)

GAUTIER—(*Cours de chimie*, t. iii, 1892) divide-as em 6 familias, cada uma das quaes contém algumas especies: 1.º *Albuminas*, a) albuminas: albumina do ovo, serina, musculo-albumina, albumina vegetal, hemoglobina, lacto-albumina—b) derivados por coagulação. 2.º *Caseinas*, (vegetaes e animaes: gluten, legumina, conglutina, nucleo-albumina). 3.º *Globulinas e fibrinas*, a) globulinas: vitellina, myosinogene, substancias fibrinogenes, globulina do crystallino, seroglobulina, globulina vegetal,—b) fibrinas). 4.º *Glutinogénes* ou *collagénés*, a) osseina, cartilaginea, b) gelatina, chondrina, elastina, hyalina, c) gliadina, mucidina); 5.º *Materias keratinicas e mucosas* ou *corpos albumoides*. a) keratinas, b) materia colloide, c) materia amyloide, d) fibroina, sericina, etc., e) mucinas e mucoides, f) esponginas). 6.º *Derivados immediatos de transformação das materias albuminoides*, a) albuminoses ou alcali-albuminas, b) syntonides ou acidalbuminas, c) propeptonas ou albumoses e peptonas.

(2) GAUTIER (ARMAND)—*Cours de chimie*, t. iii, *chimie biologique*, 1892, p. 202.

a) *Ureides*, substancias que por desdobramentos methodicos em presença de reagentes hydratantes dão todas a urea ou os elementos da urea no numero dos seus derivados. Estes corpos (diimidias ou tetrimidas, diamidas ou tetrimidias) são geralmente neutros ou acidos.

b) *Leucomainas*, corpos de funcção francamente basica, contendo o azoto debaixo da forma de amidogene AzH^2 ou de imidogene AzH . Geralmente as leucomainas não são aptas a hydratar-se para dar directamente saes ammoniacaes.

c) *Acidos amidados*, que pela hydratação dão saes ammoniacaes. Estes corpos são ou francamente acidos, como o acido hippurico, ou, como a leucina e glycocolla, gosam ao mesmo tempo de funcções acidas e basicas.

Todos estes compostos que se ligam certamente aos albuminoides, de que representam derivados simplificados por uma serie de desdobramentos successivos, resultantes de deshydratações e oxydações encadeadas na economia animal, relacionam-se intimamente entre si sob o ponto de vista chimico e mesmo physiologico, de modo que as leucomainas, pelo seu grupo xanthico, prendem-se intimamente aos ureides, assim como os acidos amidados, sobretudo a glycocolla, a leucina, etc., se ligam pelas suas propriedades basicas aos compostos da segunda

familia, de que mesmo alguns membros fazem parte.

As *leucomainas* são produzidas pela *vida anaerobia dos tecidos*.

De que o oxygenio parece insinuar-se e penetrar em todo o organismo animal, graças á respiração e á circulação, não se deprehende que a vida animal, isto é, os phenomenos de assimilação e desassimilação dos tecidos, seja inteiramente aerobia.

« As transformações dos tecidos dos animaes superiores são ao contrario anaerobias em notavel proporção. » (1)

« Para estabelecer pelo calculo o desdobramento anaerobio d'uma parte dos nossos tecidos, tomemos uma das celebres experiencias de *Pettenkofer e Voit* sobre a combustão animal.

« Um cão de 33 kilogrammas, posto em observação na sua cellula respiratoria, absorve por dia em oxygenio:

| | |
|---|---------|
| Oxygenio tirado ao ar pela respiração | 477 gr. |
| Oxygenio da agua total dos alimentos e bebidas..... | 1012 » |
| Oxygenio dos alimentos seccos..... | 77 » |

Oxygenio absorvido—Total..... 1566 »

« Por outro lado e ao mesmo tempo, este

(1) A. GAUTIER—*Ptomaines et leucomaines*, in *Agenda du chimiste*, 1886, pag. 457.

CH. DEBIERRE—*Les maladies infectieuses, microbes, ptomaines et leucomaines*, 1888, p. 188.

cão fornece em totalidade, pelos pulmões, urinas, pelle e todas as outras excreções:

Oxygenio excretado total..... 1599 gr.

« Se se deduz das 1599 grammas de oxygenio excretado, as 1012 grammas de oxygenio recebidas pelo animal no estado d'agua, e que evidentemente não provocaram combustão, visto que entraram e sahiram no mesmo estado, ficam $1599 - 1012 = 587$ grammas de oxygenio na totalidade das excreções das 24 horas.

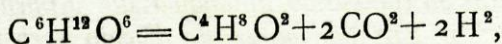
« Ora não tendo o cão recebido do ar senão 477 grammas de oxygenio e excretando 587, a differença $587 - 477 = 110$ grammas provém da combustão autonoma dos alimentos e dos tecidos, passando ao estado d'acido carbonico, agua, urea, etc., sem nenhuma intervenção do oxygenio exterior.

« Assim, para resumir, sobre 587 grammas de oxygenio que se acham na totalidade das excreções (deduzido o oxygenio da agua), 477 grammas provém do ar, 110 grammas são fornecidas pela propria materia organica dos tecidos em estado de funcionamento. O que quer dizer, que approximadamente os quatro quintos das nossas combustões internas são verdadeiras fermentações aerobias, comparaveis á oxydação do alcool debaixo da influencia do *mycoderma vini aut aceti* e que

um quinto d'estas combustões desassimiladoras se produz á custa dos proprios tecidos sem intervenção de oxygenio extranho: n'uma palavra, que esta parte dos tecidos *vive á maneira dos fermentos anaerobios ou putridos.*»

Esta vida sem ar de parte dos nossos tecidos é-nos ainda attestada pela comparação entre os productos excretados no decurso das fermentações putridas e aquelles que, embora em pequena quantidade, são rejeitados pelos animaes.

Uma minima quantidade d'hydrogenio escapa-se no estado gazoso, provindo já das raras cellulas em que se deem desdobramentos analogos ao da fermentação butyrica:



já provindo da hydratação da albumina, que o origina em pequena quantidade, analogamente ao que é rejeitado no começo da putrefacção, cuja maior fonte de energia é a hydratação: um dos seus principaes processos chimicos.

Este hydrogenio póde ainda ser resultante das fermentações intestinaes.

Que elle porém é resultado d'uma vida sem oxygenio, é-nos revelado por experiencias recentes de Armand Gautier sobre o funcionamento anaerobio dos tecidos animaes.

Este distincto chimico em collaboração com o dr. Lando Landi, chefe dos trabalhos clinicos da universidade de Pisa, tomaram durante os grandes frios do inverno de 1890-1891, um pedaço de carne magra bem homogenea tirada da coxa d'um boi sadio e recentemente abatido. Esse pedaço, do peso approximado d'um kilogramma, foi collocado no proprio matadouro em um recinto cercado de gelo e n'estas condições transportado ao laboratorio onde o despojaram das aponevroses e gordura adherentes. Foi, em seguida, emquanto se mantinha a menos de 0°, cortado em tres talhadas, subdivididas cada uma em seis parallelipipedos.

Estes dezoito bocados foram repartidos em tres lotes tirados a cada uma das tres talhadas, a fim de que fossem, tanto quanto possivel, eguaes entre si e apresentassem a mesma composição media.

Cada um d'estes tres lotes foi exactamente pesado em fresco; o primeiro, sujeito immediatamente a uma analyse de todos os seus principios immediatos, os dois outros conservados em recintos hermeticamente fechados, esterilizados e perfeitamente asepticos: um, durante 24 dias a uma temperatura de +2 a +14° e depois mais 11 dias em uma estufa á temperatura de 38 a 40°; outro, 93 dias á temperatura +2 a +25°.

No fim d'este tempo foram sujeitos a uma

*

analyse rigorosa, igual á operada com o primeiro lote (1).

Em um e outro caso, a carne perfeitamente conservada, apresentava-se no terceiro lote (o sujeito a temperatura de $+2$ a $+25$) com aspecto perfeitamente fresco, a sua côr vermelho vivo e o volume primitivo, no segundo com o cheiro a *rosbif* frio.

Em ambos houve a exsudação d'um humor espesso e avermelhado.

A carne mantida ao abrigo do ar e dos microbios a temperatura inferior a 10° continua a viver e a desassimilar, desenvolvendo, quasi imperceptivelmente, um pouco de acido carbonico e azoto. Mas, desde que se eleva a temperatura a 15° e acima, começa a *segregar* um liquido espesso, verdadeiro producto de excreção porque não preexistia no musculo, nem a pressão mais elevada poderia extrahil-o, e que representa os 18 % do peso da carne fresca.

A actividade do tecido muscular, posto ao abrigo dos microbios, accentua-se ainda se se eleva a 38° , temperatura a que normalmente funciona no animal. A caseina, as leucomainas e os gazes augmentam então rapidamente; mas o tecido muscular, posto conserve o seu aspecto de carne fresca, con-

(1) ARMAND GAUTIER—*Le fonctionnement anaerobie des tissus animaux*. Archives de Physiologie, n.º 1, janvier 1893.

trae-se sensivelmente, esvasiando as suas células graças ás reacções que n'ellas se produzem mais rapidamente; a fibra muscular gasta-se e depois a sua composição não parece variar sensivelmente.

Entre os gases emitidos n'estas condições, nota-se do terceiro ao quarto dia um pouco d'hydrogenio.

Mas, coisa mais curiosa, a carne desenvolve tambem *azoto* livre, na proporção de 0,^{cc.}9 por 100 grammas de carne muscular, gaz que não provém do sangue, pois quasi não o ha n'estas condições, e o seu desenvolvimento é continuo.

O mechanismo da sua formação é difficil de analysar, mas certamente é o mesmo que preside á sua producção nas fermentações bacterianas.

Boussignault, Regnault e Reiset, Müller, Seegen e Nowak e Tacke estabeleceram que uma fraca proporção d'azoto gazoso se eliminava pelo pulmão. A quantidade assim desassimilada eleva-se de 0,^{gr.}10 a 0,^{gr.}12 por dia e por kilogramma nos coelhos; a 0,^{gr.}20 nos cães e gallinhas.

Este facto, por tanto tempo debatido e contradicto, recebe pois uma confirmação brilhante da parte das ultimas experiencias de Gautier o qual tambem já tinha demonstrado que elle se desenvolve nas fermentações ba-

cterianas, em que fermentos anaerobios destroem as materias albuminoides.

Mas este phenomeno parece ser geral e realisar-se tambem nos vegetaes. *Cabours* mostrou que os fructos durante a maturação são séde d'um desenvolvimento d'azoto livre, simultaneo com o d'acido carbonico.

Reciprocamente nos animaes inaniciados, parece, segundo as celebres experiencias de Regnault e Reiset, fazer-se uma levissima absorpção d'azoto athmospherico.

Além d'estes factos, indicios evidentes da uniformidade dos processos vitaes anaerobios, manifestando-se em maior ou menor grau em todo o ser organizado, nós vemos ainda uma classe de corpos — os *alcaloides* — que, produzidos pelas fermentações putrefactivas dos albuminoides, encontram congenes entre os productos da vida intima e sem oxygenio de parte das nossas cellulas. São as *leucomainas*, que, embora não identicas ás ptomainas, apresentam com ellas as mais intimas relações chimicas e physiologicas.

As ptomainas, esses productos da desassimilação anaerobia dos albuminoides, de baixo da acção das bacterias putrefactivas, são produzidas não por via d'oxygenação dos albuminoides, mas sim por desdobramentos ou hydratações da sua molecula, sem intervenção do oxygenio livre. São estas as con-

clusões de *Vandeveld* (1). E quando este intervenha, os alcaloides cadavericos não se formam.

Hoppe-Seyler estabelece ainda que a falta ou insufficiencia do oxygenio é um factor importante para a producção das ptomainas (2).

Liebig em 1834 a proposito d'alguns alcaloides vegetaes estabelece que a maior alcalinidade d'estes productos está em razão inversa da proporção d'oxygenio que contém (3).

Conclusões oppostas são ennunciadas por Brieger, que considera a presença d'oxygenio e mesmo a sua abundancia uma condição importante de rendimento alcaloidico.

As leucomainas, productos physiologicos da actividade dos nossos tecidos, são egualmente o resultado da sua vida anaerobia, e quando conseguimos, como nas citadas experiencias de Gautier, pôr de parte os phenomenos da vida aerobia, para só ver realisados os da vida sem ar e sem fermentos, obtemos em quantidade maxima os productos que em minima quantidade são fabricados pelas nossas cellulas normaes, func-

(1) G. VANDEVELDE—*Les ptomaines*. Arch. de biologie, t. v, 1884.

(2) GUARESCHI (DOTT. ICILIO)—*Introduzione allo studio degli alcaloidi*. Torino, 1892, pag. 443.

(3) *Annales de Chim. et de Physique*, 1834, t. 56, p. 41 in GUARESCHI, *op. cit.* p. 11.

cionando autonomamente, sem intervenção d'oxygenio.

Este funcionamento anaerobio dos tecidos, quasi latente e como velado pelo accesso continuo d'oxygenio durante a vida de conjuncto, torna-se, n'estas condições, accessivel á analyse.

Eis, pelo que diz respeito ás leucomainas, os resultados enunciados por Gautier (4):

Os corpos basicos diversos tirados pela agua fervente a 100 grammas de carne fresca pesavam 0,^{gr}923.

Na mesma carne muscular conservada 93 dias de + 2 a + 25° estes corpos basicos elevaram-se a 1,^{gr}989 e n'aquella que ficou onze dias somente entre 38° e 40° o seu peso chegou a attingir 2,^{gr}546 para 100 grammas de carne.

Este augmento consideravel fez-se á custa dos albuminoides que desaparecem durante esta fermentação na proporção de 1,^{gr}666 para 100 grammas de carne fresca.

Em consequencia, para estes 1,666 grammas de albuminoides desaparecidos formaram-se em media $\frac{1,989 + 2,546}{2} = 1,^{gr}34$ de substancias basicas.

(4) GAUTIER (ARMAND) — *Fonctionnement anaerobie des tissus*, op. cit. p. 8.

O musculo conservado, que continua a funcionar e a desassimilar ao abrigo do ar e dos fermentos, enriquece-se muito notavelmente em alcaloides e, coisa mais notavel, esses alcaloides são os *mesmos que se produzem durante a vida*. Ao mesmo tempo, empobrece-se proporcionalmente em albuminoides. E assim fica demonstrada a origem das leucomainas, resultantes da desassimilação anaerobia dos albuminoides.

Penetremos no intimo d'esses phenomenos anaerobios e tentemos averiguar a natureza dos processos chimicos com que conseguem formar os seus productos.

A hydratação e desdobramentos successivos parecem sempre na cellula preceder e preparar os phenomenos de oxydção (1). E, na realidade, elles fazem beneficiar o organismo d'uma quantidade muito apreciavel de energia como se depreheende dos trabalhos de Berthelot, mostrando-nos a quantidade enorme de calor produzido pela hydratação dos etheres, corpos gordos, amidas, nitrilos e albuminoides.

A realidade e importancia dos phenomenos de hydratação, é-nos revelada por duas ordens de provas indirectas; por um lado, encontramos no organismo a urea e acidos amidados: alanina, leucina, tyrosina, que Schu-

(1) GAUTIER (A.)—*Chimie biologique, op. cit.*, p. 750.

tzenberger demonstrou resultarem da hydratação dos albuminoides fóra de toda a intervenção do oxygenio; por outro lado, a analogia que existe entre os productos da desassimilação dos albuminoides e os formados no curso das fermentações bacterianas, a que já temos alludido, faz-nos pensar na analogia do processo de producção. Nos dois casos as transformações, procedendo do mesmo mecanismo chimico, deverão dar origem, segundo as mesmas leis, a productos identicos.

Ora o processo da putrefacção parece ser na sua maioria o da hydratação. A hydratação dos albuminoides pela baryta e agua a alta temperatura, fornece productos semelhantes.

Embora porém a producção d'hydrogenio, azoto, ammoniaco, acido carbonico, gases putridos, acidos amidados, saes ammoniacaes, acidos gordos e lacticos, seja bem resultante da fixação dos elementos da agua sobre os corpos proteicos, quer se opere em condições de chimica pura, sujeitando, como nas memoraveis experiencias de Schutzenberger, a albumina a uma hydratação elevada, quer essa hydratação seja produzida pelas bacterias da putrefacção, o facto é que a decomposição da albumina pelos agentes chimicos ordinarios, entre os quaes está incluída a hydratação, não forneceu ainda substan-

cias alcaloidicas analogas ás ptomainas e quando muito a guanidina, urea, etc., mas nunca as bases complexas e especialmente as de cadeia fechada (1).

Entre os productos da putrefacção não apparece, já o acido urico que seria rapidamente desdobrado em carbonato d'ammonia-co, acidos oxalico e mesoxalico, mas pelo menos os corpos da serie da xanthina, da sarcina, etc. (2)

Finalmente, ainda nas experiencias já citadas, Gautier, fazendo a pesagem da *agua protoplasmica* na carne fresca e na conservada nas condições mencionadas, observa que essa agua não varia. Poder-se-hia mesmo concluir dos seus resultados brutos que augmentou levemente (0, ^{gr.} 327 d'agua % de carne fresca).

Nos musculos conservados, a *agua não varia de peso*. O phenomeno principal não consiste pois n'uma hydratação. Mas, mais ainda, a carne muscular torna-se levemente acida e não alcalina, não se produzem n'ella os acidos gordos ou lacticos, emfim contrariamente ao que tem logar na fermentação bacteriana anaerobia que destroe toda a materia albuminoide, na carne muscular conservada, a transformação opera-se somente

(1) GUARESCHI (DOTT. ICILIO) *op. cit.* p. 444.

(2) O Dr. SOLOMON pensa ter encontrado estes corpos na putrefacção, porém estes resultados não têm sido confirmados.

sobre os albuminoides soluveis, ao passo que as materias proteicas insolueis, a *myoglobulina* ou *myosina insoluel*, são inteiramente protegidas. As materias albuminoides soluveis, ou *myoalbuminas*, servem para formar, por um lado as leucomainas, por outro principios immediatos novos, não existindo senão como vestigios na carne fresca: a *caseina* e a *nucleoalbumina*. Na carne conservada a producção d'estes principios é abundante: 100 grammas de carne muscular fornecem perto de meio gramma quando se calcula em secco e 2 grammas quando no estado humido.

A par pois de todas as semelhanças que frizamos, encontram-se differenças profundas, de modo que a vida do musculo e em geral dos tecidos, mesmo quando vivem *anaerobiamente*, não é uma *putrefacção*, como dizia Cl. Bernard, e como a analyse superficial dos phenomenos o poderia fazer crêr.

Mas serão realmente as leucomainas, productos de desassimilação dos albuminoides ou antes produzidas por via de synthese, á custa de materiaes mais simples, resultantes da desaggregação dos albuminoides pelo oxygenio?

Os phenomenos de synthese não são raros na economia animal, embora os contrarios de desorganisação encubram, pela sua feição de generalidade, esses phenomenos syntheticos e endothermicos d'algumas das nos-

sas cellulas, e para a realisação dos quaes, essa mesma desassimilação é necessaria, como fonte de energia.

Além das differenciações que os albuminoides e gorduras, uniformes na nossa alimentação e no seu producto de digestão—o chylo, experimentam da parte de cada cellula, de modo a transformat-as em productos especificos, assistimos no animal a transformações syntheticas mais evidentes.

E'—nos dado um exemplo pela formação da hemoglobina ou materia corante do sangue que as plantas não produzem e que é mais complexa que a maior parte dos albuminoides recebidos pela nossa alimentação, visto que possui um peso molecular duplo do da albumina e se decompõe, debaixo da influencia da agua, ajudada pelo calor e acidos, em uma nova materia albuminoide, em um pigmento $C^{34}H^{34}Az^4FeO^5$ ainda ferruginoso e complicado e acidos gordos.

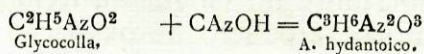
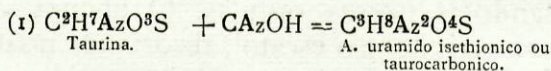
Outros exemplos são-nos fornecidos pela formação do acido hippurico, resultante da combinação do acido benzoico da nossa alimentação, com a glycocolla, producto regressivo dos albuminoides; pela transformação do acido oxybenzoico em salycilurico, atravessando as nossas cellulas. O phenol, os cresoes, o indol e o escatol, absorvidos no intestino associam-se no sangue ou tecidos ao acido sulfurico, producto de oxydação dos

albuminoides, para reaparecerem na urina sob a fôrma d'ácidos sulfo-conjugados: phenolsulfatos, indoxylsulfatos, etc., de potassio. A taurina, quando juntada aos alimentos, transforma-se na economia em acido uramido isethionico, fixando directamente os elementos do acido cyanico COAzH ; a glycolla nas mesmas condições transforma-se em acido hydantoico, e todos ou quasi todos os ácidos amidados atravessando o organismo se apossam d'este radical COAzH , para produzir syntheses semelhantes (1).

Notar-se-ha, que, contrariamente ao que se passa nos vegetaes, a maior parte das substancias assim formadas por synthese, pertencem aos productos de desintegração e não aos de reserva ou constituição.

Os venenos produzidos pelos microbios que até aqui se consideravam como produzidos pela decomposição da albumina morta ou viva, parecem ao contrario ser elaborados pela actividade synthetica das bacterias.

« Assim, acha-se definitivamente afastada a ideia preconcebida, persistente até os nossos dias, de que os microbios pathogenicos fabricam os seus venenos pela decompo-



sição especial das materias albuminoides. Esta ideia, demonstrada falsa, deve dar lugar á concepção mais justa, de que os venenos são os productos syntheticos dos microbios» (2).

Esta conclusão, formulada por *Gamaleia*, repousa sobre experiencias já antigas de *Polo-tebnoff*, *Popoff*, *Hugo v. Brehm*, *Bergmann*, etc., que demonstraram a toxicidade do liquido Pasteur (puramente mineral) apodrecido.

O professor *Pachoutine*, *Bottcharoff*, *Cosorotoff*, etc., chegam uniformemente á conclusão de que o veneno putrido se forma na ausencia de todo o corpo albuminoide e que é por consequencia o resultado da actividade synthetica dos microbios.

Isto pelo que respeita aos microbios indefinidos da putrefacção. Observações importantes são as recentemente executadas por *Guinochet*, que usando do bacillo diphterico puro, vê-o produzir, quando cultivado na urina humana normal filtrada e sem vestigios d'albumina, o mesmo veneno energico que elle fabrica no caldo de carne.

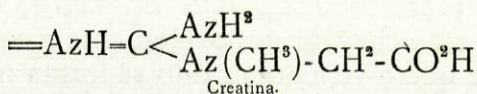
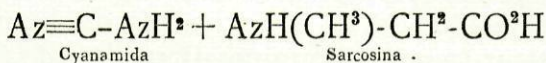
Nós assistimos ainda a phenomenos synthethicos relatando os resultados dos trabalhos de *Gautier*, sobre a carne muscular conservada. (2) A *caseina* e a *nucleo-albumina*, pro-

(1) GAMALEIA (DR. N.)—*Les poisons bacteriens*—Bibliothèque médicale.—Paris, 1892, p. 85-86.

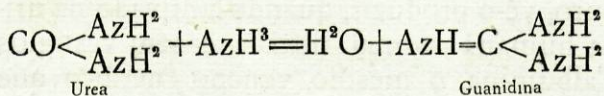
(2) Pag. 44 d'este trabalho.

teides complicados, resultavam da *myoalbumina*, um albuminoide simples.

A creatina talvez se forme na economia por um processo synthetico analogo ao obtido por Volhardt por meio da cyanamida e sarcosina (1).



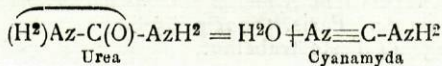
ou segundo Horbaczeuski, pela união da sarcosina á guanidina, producto de desdobramento da guanina e que não é mais do que a reunião d'uma molecula d'urea a uma molecula d'ammoniac, com eliminação d'agua.



A creatina transforma-se atravez do rim, por deshydratação, processo synthetico, em creatinina.

As outras aminas parecem provir indi-

(1) A cyanamida é um anhydrido da urea



rectamente dos albuminoides pela união dos compostos cyanados ou da urea á glycocolla ou outros acidos amidados (1).

Embora todos estes factos sejam de molde a mostrar toda a importancia dos phenomenos syntheticos, que julgavamos exclusivos dos vegetaes, não nos podem servir para demonstrar a producção das leucomainas á custa de tal processo chimico.

Os venenos bacterianos produzidos syntheticamente, são d'uma fragilidade extrema, não compativel com a sua pretendida natureza alcaloidica.

Gamaleia (2) distingue nos venenos bacterianos:

1.º Veneno primitivo, primario ou natural, *toxalbuminas* de *Brieger* e *Fränkel*, *toxinas* de *Klemperer*; é uma nuclealbumina, reproduzindo os phenomenos typicos da doença microbianna.

2.º Veneno secundario ou modificado, proteínas de *Buchner* e *Klemperer*; é um albuminoide mais estavel, não reproduzindo os phenomenos da doença, mas dando a hypothermia ou a febre, a inflamação, os phenomenos mais ou menos pronunciados da cachexia.

3.º Ptomainas, ou venenos derivados, po-

(1) GAUTIER (A.)—*Chim. biol.* op. cit., p. 771 e 772.

(2) GAMALEIA (DR. N.) *op. cit.* p. 67 e seg.

dendo preexistir nos productos microbianos, ou formarem-se facilmente pelos differentes processos d'analyse, a partir dos venenos modificados.

4.^o Substancias que não podem ser definidas senão pela sua acção physiologica—as vaccinas chemicas, e que, ou formam um producto diverso, ou se associam a uma das tres classes precedentes.

Em resumo, os venenos bacterianos seriam precisamente essas *nucleoalbuminas* que a chimica biologica nos deu a conhecer, mais complicadas que as substancias albuminoides ordinarias, extraordinariamente instaveis e dando lugar, pela sua decomposição, á formação de substancias albuminoides mais estaveis e ás differentes ptomainas e leucomainas.

Esses *venenos primitivos* — as *nucleoalbuminas* — dão origem ás *nucleinas*, ou *venenos modificados* por uma primeira decomposição, e ás *ptomainas* por uma decomposição mais profunda.

Assim pois as ptomainas, os compostos analogos aos que estudamos, são antes formadas por via de decomposição das nuclealbuminas, que vimos apparecer preponderantemente entre os productos resultantes da vida anaerobia da carne conservada, sem que possamos averiguar as relações intimas que as prendem ás leucomainas que, como tambem vimos, são produzidas exuberantemente.

Embora, pois, algumas leucomainas possam ser produzidas syntheticamente, é sempre á custa de materiaes de desaggregação dos albuminoides, representando bem um dos seus mais importantes productos da desassimilação.

A extrema oxydabilidade das leucomainas e d'algumas outras materias extractivas fazem-nos crêr que os phenomenos de redução, tão incessantes nas plantas, teem tambem interferencia na sua formação.

Estes phenomenos de redução, muito mal estudados no animal, são sempre acompanhados, como para os processos syntheticos, d'oxydações reciprocas, que lhes fornecem a energia sufficiente á sua realisação, e para os explicar *Hoppe Seyler* admite que ha no animal um modo de vida sem ar que compara ás fermentações putridas. Crê que estas fermentações teem sempre ou quasi sempre por consequencia um desenvolvimento de hydrogenio no estado nascente que seria o elemento essencialmente reductor dos corpos oxydados do organismo. Seria apto a incidir sobre a molecula d'oxygenio O^2 para, apossando-se d'um dos seus atomos, formar agua, pondo em liberdade e no estado nascente o outro atomo d'oxygenio que assim carregado de energia, daria logar ás oxydações reciprocas das reduções provocadas pelo hydrogenio activo.

Esta não é melhor que algumas outras hypotheses, visto que o essencial seria saber o processo de formação do hydrogenio, o corpo reductor.

Analysados assim os diferentes processos chimicos que podem dar origem ás leucomains, vamo-nos referir mais especialmente á sua origem proteica.

Que estas bases são originadas á custa dos albuminoides, resalta nitidamente de todo o exposto. E entre todos os albuminoides, o que mais abundantemente parece produzir-as é a *nucleína* (1).

Kossel, pelos seus estudos demorados e minuciosos sobre as nucleinas, demonstrou

(1) As *nucleinas* são substancias dotadas de função acida (*acido nucleínico*), ricas em azoto e phosphoro, insolúveis nos acidos diluidos e alcool, muito levemente na agua e indigestíveis pelo succo gastrico. Encontram-se sobretudo no nucleo das cellulas vegetaes ou animaes, nas bacterias destituidas de nucleo, combinadas com alcaloides notaveis como a *protamina* e *adenina*. Estes corpos estudados sobretudo por *Kossel* variam, segundo a origem, já na sua composição (e sobretudo na percentagem em phosphoro, seu elemento caracteristico) já nos seus productos de desdobramento. Sob este ponto de vista Hoppe Seyler divide-os em tres cathogorias:

1.º Nucleinas cujo desdobramento fornece albumina, hypoxanthina e acido phosphorico (*nucleinas da levedura, fús e globulos rubros com nucleo*).

2.º Nucleinas decompondo-se em albumina e acido phosphorico (*nucleinas da gemma d'ovo e caseina*).

3.º Nucleinas desdobrando-se sómente em hypoxanthina e acido phosphorico (*nucleinas do esperma dos peixes*).

A' hypoxanthina, convem ajuntar os outros corpos do grupo xanthico e a adenina.

Vêr LAMBLING—*Aliments*, op cit., p. 124 e 127 e GAUTIER, *Chim. biol.*, op. cit., p. 186 a 191.

a sua união a leucomainas, taes como a adenina, esse curioso polymero do acido cyanhydrico, e a protamina; e a appareição da xanthina, guanina, hypoxanthina, etc., entre os seus productos de decomposição.

A nucleina difficil de desdobrar e oxydar é a mais apta para produzir estes compostos; a sua abundancia nas glandulas, focos de leucomainas, é mais uma prova em favor das relações que prendem estas duas series de corpos.

E não são só as bases animaes physiologicas as que parecem dever-lhe a origem. Tambem o acido urico, tão proximo dos corpos xanthicos, parece tomar origem, pelo menos em parte, na desassimilação dos nucleos cellulares. A leucemia, uma das raras doenças em que o augmento do acido urico foi estabelecido com certeza (1), é caracterizada pela invasão no sangue de numerosissimos globulos brancos, elementos cellulares tão ricos em nucleina.

Vimos estas nucleinas ou as suas geradoras, as nucleo-albuminas, apparecerem largamente entre os productos microbianos e entre os resultantes da fermentação anaerobia da carne conservada, que como sabemos são duas grandes fontes de bases animaes.

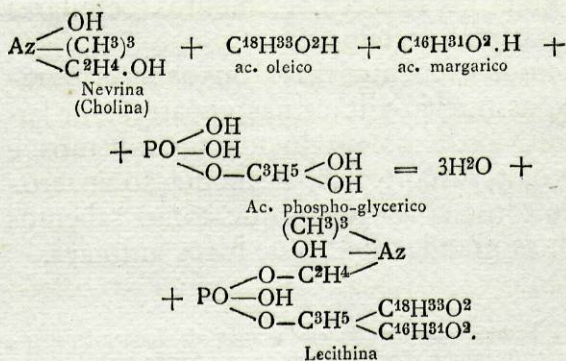
(2) Tem-se encontrado em urinas de leucemicos, 4 e mesmo 5 grammas d'acido urico em 24 horas.

Existe ainda na economia uma substancia de composição complicada, e como a nucleina, abundante em phosphoro, combinando-se com as bases, quasi inatacavel pelo succo gastrico, formando um chlorhydrato e um chloroplatinato (*Strecker*) e ainda como ella extremamente espalhada no reino vegetal e animal, onde, na gemma d'ovo, espermatazoides, globulos brancos, cerebro e tecidos em começo de desenvolvimento se encontra mais abundantemente.

E' a lecithina (1).

(1) A *lecithina* ou *gordura phosphorada* é uma substancia complicada de função chimica ainda não averiguada, embora a estudem no grupo das aminas, cuja origem, processo de formação e relação chimicas são desconhecidas e de que existem algumas variedades segundo a especie d'acido gordo que entra na sua combinação.

A equação seguinte elucidar-nos-ha a respeito da sua composição e constituição:



Esta substancia decompõe-se facilmente, dando origem a uma base energica a *cholina* que a seu turno, segundo Brieger, poderia transformar-se em outras, sobretudo a *neurina* que não é mais que o seu anhydrido e que egualmente é produzida na decomposição da *lecithina*.

Comtudo o proprio Brieger observou que a *cholina* não produz a *neurina* por putrefacção embora avançada e que ella resiste bastante á fermentação putrida (1), originando por fim a trimethylamina que podemos considerar talvez como um seu producto de desdobramento.

Como vemos, o estado dos nossos conhecimentos não nos permite ainda definir a verdadeira e rigorosa origem das leucomainas, o seu processo de formação e a sua relação perfeita com os outros productos da economia animal.

Porém do exposto resume-se que:

1.º As leucomainas são produzidas pela vida anaerobia d'algumas das nossas cellulas.

E' pois um *oleo-margaro-glycerophosphato de neurina*.

Segundo os acidos gordos que fazem parte da sua constituição existem *lecithinas*: *diestearica*, *bipalmitica*, *dioleica*, *estearo-margarica*, *oleoestearicas*, etc.

A *lecithina palmitico estearica* ou *lecithina ordinaria* é o *protagon*.

Vide: GAUTIER (ARMAND) *Cours de chimie*; t. 11, *Chimie organique*, Paris, 1887 p. 337; LAMBLING; *op. cit.* p. 128-134 e GUARESCHI *op. cit.* p. 110.

(1) GUARESCHI—*Alcaloidi*, *op. cit.*, p. 443.

2.^o Incluídas entre os productos de desassimilação dos albuminoides, são verdadeiros corpos de regressão, embora algumas d'ellas possam ser originadas por via de synthese á custa de materiaes mais simples.

3.^o Ao processo chimico da sua formação, embora mal conhecido, parece não ser estranha a hydratação, a reducção e os desdobramentos successivos.

4.^o Muitas leucomainas, sobretudo as xanthicas, são produzidas á custa d'uma classe especial d'albuminoides: — as *nucleinas*.

IV

CHIMICA DAS LEUCOMAINAS

- a) *Relação das leucomainas com os outros alcaloides*: os alcalis organicos, distincção entre alcalis artificiaes, alcaloides vegetaes, ptomainas e leucomainas, divisão de todas as bases organicas em dois grupos: 1.º bases de cadeia aberta, 2.º bases de cadeia fechada. b) *Estado do azoto na molecula alcaloidica*, a existencia dos grupos amidogenico, imidogenico e nitrilico, importancia do grupo cyanico, synthese da albumina. c) *Propriedades chimicas*, analogia com as ptomainas, reacções principaes. d) *Methodos d'extracção*: os de Gabriel Pouchet, Thudichum, os methodos de Gautier.

a) RELACIONAÇÃO COM OS OUTROS ALCALOIDES



As leucomainas pertencem á grande classe dos alcalis organicos, caracterisados pela basicidade e a existencia na sua molecula do azoto.

Todos os compostos azotados e organicos, possuindo reacção alcalina, como o ammoniaco, denominado antigamente *alcali volatil*, são bases organicas tambem chamadas *alcaloides* (1).

(1) *Alcaloides* de *alcali* (palavra derivada do arabe: artigo *al* e a palavra *kali-soda*) e *نوع*, *especie*—semelhante aos alcalis.

Estes compostos, extremamente numerosos, de composição e constituição muito variáveis e desconhecidas para muitos d'elles, comprehendem os *alcalis artificiaes* e os *naturaes* (*alcaloides vegetaes*, *ptomainas* e *leucomainas*).

Esta classificação deixa, porém, de ser aceitavel, visto que muitas bases consideradas como naturaes teem sido obtidas artificialmente.

A distincção entre *alcaloides vegetaes*, *ptomainas* e *leucomainas*, egualmente perde de valor sabendo-se que ha muitas substancias que pertencem indifferentemente a um e outro grupo: a *adenina*, a *guanina*, a *hypoxanthina*, etc., encontram-se nos dois reinos, vegetal e animal. A *cholina*, a *nevrina*, a *trimethylamina*, de si base artificial, a *guanidina*, a *espermina*, a *betaina*, etc., são incluidas nas *leucomainas* e *ptomainas*.

O mesmo logar de producção—a cellula viva—quer faça parte d'um organismo vegetal ou animal, quer constitua um ser autonomo—o microbio; a mesma origem chimica—os compostos albuminoides—e finalmente talvez ainda a identidade dos processos chimicos de formação, são outras tantas razões contrarias a uma distincção nitida entre estas tres especies de compostos, ligados ainda entre si por uma homogeneidade de propriedades e composição chemicas.

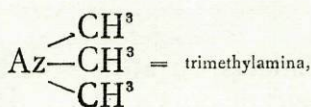
A' falta de caracteres communs de ordem

chimica, que justifiquem a distincção entre alcaloides, ptomainas e leucomainas, os seus membros encontrando-se dispersos pelos variados grupos d'uma classificação, fica subsistindo sómente, e muito vagamente, uma diferenciação biologica, tendente a desaparecer, como as barreiras frageis que separam a chimica dos diferentes seres organizados.

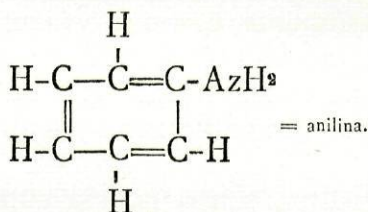
Tal distincção não poderá comtudo deixar de subsistir no dominio da pratica e da clinica e os alcaloides propriamente ditos serão produzidos pelos vegetaes, as ptomainas pelos microbios «*Pas de ptomaines sans microbes*» (Gautier) e as leucomainas pela cellula animal no seu estado physiologico ou pathologico.

Guareschi divide todos os compostos organicos basicos em duas grandes classes:

I.^o BASES DE CADEIA ABERTA (fazendo parte do grande grupo dos *compostos acyclicos* em que conjunctamente com os *compostos cyclicos* estão divididos todos os corpos organicos de composição conhecida), caracterisadas pela união dos atomos de carbono e azoto em cadeia não continua:



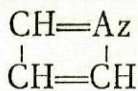
embora os átomos de carbono possam estar dispostos em cadeia fechada (compostos *homocíclicos* ou *isocíclicos*):



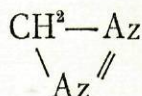
2.º BASES DE CADEIA FECHADA (*compostos cíclicos*) em que os átomos de carbono e azoto estão dispostos em cadeia fechada (*compostos heterocíclicos*) podendo derivar de cadeias *tri*, *tetra*, *penta*, *hexa*, etc., *carbonicas* pela substituição dos átomos de carbono por um ou mais átomos d'azoto (*compostos azoicos*, *diazóicos*, *triazóicos*, etc.)



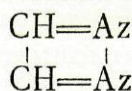
base tricarboazoica



b. tetracarboazoica



b. tricarbodiazoica



b. tetracarbodiazoica
etc.

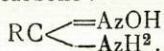
Se duas cadeias ou anéis carbonicos se unem por meio de dois átomos de carbono,

teremos uma nova e numerosa serie de bases, designadas de *cadeia heterocyclica mixta* (1).

(1) Eis em resumo a classificação apresentada por GUARESCHI, *Alcaloidi, op. cit.*, p. 39 e seg.

1.º BASES DE CADEIA ABERTA:

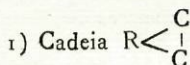
- I *Aminas* (Hydrocarbonetos em que um ou mais hydrogenios são substituidos por grupos AzH^2 ou AzH , derivados do ammoniaco AzH^3): trimethylamina, neurina, (*monoaminas*) putrescina, cadaverina, saprina (*diaminas*).
- II *Hydrazinas* (Derivadas da *hydrazina* H^2Az-H^2Az pela substituição d'um ou dois atomos d'hydrogenio pelos radicaes hydrocarbonados.)
- III *Hydraminas* (Bases contendo além do grupo AzH^2 um ou mais hydroxylos alcoolicos (OH). São bases mixtas (*alcool-bases*), colina, lecithina, betaina, etc.
- IV *Amidoxymas* (Bases contendo os grupos $Az-OH$ e AzH^2 ligados ao mesmo atomo de carbono:



- V *Thialdinas* (Hydraminas contendo SH em vez de OH).
- VI *Iminas* (Caracterisadas pela existencia na sua molecula d'um ou mais grupos imidados AzH).
- 1) *Aldiminas*.
- 2) *Amidinas*, *imidinas*, *etheres imidados*, *guanidina* e *bases musculares creatinicas*, *diguanidina*.
- 3) *Amido-nitrilos* e *imido-nitrilos*.
- 4) *Carbilaminas*.

2.º BASES DE CADEIA FECHADA:

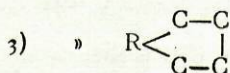
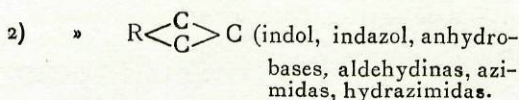
- I *Bases de cadeia tricarbonica*.
- II " " " *tetra-carbonica*.
- III " " " *pentacarbonica* (pyrrol, antypirina, etc.
- IV " " " *hexacarbonica* (pyridina, pilocarpina, atropina, cocaina, etc.)
- V " " " *heptacarbonica* e *octocarbonica*.
- VI " " " *fechada mixta*.



b) ESTADO E PAPEL DO AZOTO NA MOLECULA ALCALOIDICA.

O azoto, elemento constituinte e caracteristico das leucomainas, como de todas as bases organicas, é que lhes fornece a sua propriedade typica: a basicidade. Este elemento, que no estado livre é dos menos activos, adquire uma vitalidade pronunciada quando combinado, sobretudo com o hydrogenio ou carbono.

A fórma porque esse azoto se encontra



VII *Diphenopyridinas*.

VIII *Phenazinas* (Bases contendo o grupo azinico $\begin{array}{c} \text{Az} \\ < | > \\ \text{Az} \end{array}$,

posição para.

IX *Oxyazinas* (morphina, codeina, etc.)

X *Azoes* (Correspondem á pyridina ou pyrazina em que duas *methynas* ($-\text{CH}=\text{CH}-$) são substituidas por um radical biatomico O, S, Se, AzH). São bases artificiaes).

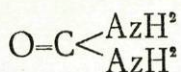
XI *Bases xanthicas*.

3.º METALLAMINAS.

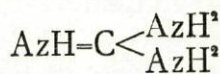
4.º ALCALOIDES, PTOMAINAS, LEUCOMAINAS, segundo as suas proprias palavras: *Questo gruppo cesserà di far parte a sè quando conoscendosi bene la costituzione degli alcaloidi naturali, questi prenderanno il loro posto nei gruppi precedenti.*

associado na molecula, fornece-lhe algumas particularidades caracteristicas e interessantes.

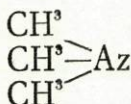
O grupo *amidogeneo* AzH^3 , que nós vemos figurar nas aminas primarias e conjuntamente com o grupo *imidogeneo* AzH na maior parte das leucomainas, sobretudo creatinicas, fornece á molecula a propriedade basica, propriedade que é tanto mais accentuada quanto mais valentes e saturaveis são os grupos azotados: *amidogeneo* AzH^3 -, *imidogeneo* AzH -, *nitrilico* $\text{Az}\equiv$ e a variedade d'este ultimo $-\text{C}=\text{Az}-\text{C}\equiv$ (*azoto pyridinico*) em que a basicidade é bem pronunciada:



urea, (propriedades basicas fracas)



guanidina, base energica,



trimethylamina, base comparavel ao AzH^3

Assim a urêa conservando a função acida, inherente á função do seu grupo $\text{O}=\text{C}$, possui propriedades basicas fracas pela existencia dos grupos amidogeneos; o oxigenio da urêa substituido pelo grupo imidogeneo AzH equivalente, fornece á molecula as propriedades bem definidamente basicas

da guanidina, propriedade ainda mais elevada na trimethylamina.

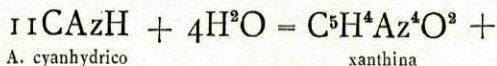
Na maior parte das leucomainas, corpos de constituição complicada, nós vemos apparecer ainda um outro grupo caracteristico $Az \equiv C$, grupo *cyanico*, imprimindo á molecula a funcção de *nitrilo*.

A importancia theorica d'este grupo é elevada e a sua existencia bem definida.

Nas leucomainas xanthicas, as que pela sua constituição se approximam mais dos ureides, esses grupos são frequentes.

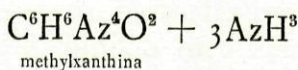
Tambem a urêa $CO < \begin{smallmatrix} AzH^2 \\ AzH^2 \end{smallmatrix}$ (*diamida carbonica*) apresenta estreitas relações com o grupo *cyanico*, attestadas sobretudo pela memoravel synthese de *Woehler*, consistente em tratar o cyanato de potassio pelo sulfato d'ammoniacco, com formação de cyanato d'ammoniacco que aquecido se transforma em urêa. Alem d'isso é estudada pela maioria dos auctores entre os compostos de cyanogenio (*Berthelot*).

A xanthina, methylxanthina e a sarcina são obtidas pela hydratação, ajudada pelo calor, do acido cyanhydrico (Gautier):



A. cyanhydrico

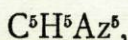
xanthina



methylxanthina

A guanidina é produzida syntheticamente a partir do iodeto de cyanogenio e ammoniaco, ou aquecendo o sulfocyanato d'ammoniaco.

A *adenina*, que conjunctamente com a maior parte das bases xanthicas e acido urico, tão proximo, resulta da desassimilação das nucleinas, apresenta-se-nos sob a fôrma d'um polymero do acido cyanhydrico:



facto confirmado, além do simples exame da formula, pela producção d'uma grande quantidade de cyaneto de potassio quando aquecida a 200°.

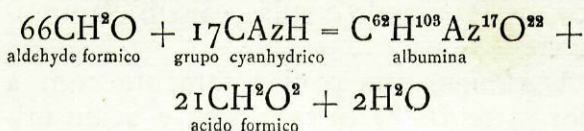
Comtudo não se obteve ainda syntheticamente a partir do acido cyanhydrico (1).

As intimas relações das leucomainas com a nucleina e d'esta com os mais intimos phenomenos vitaes faz-nos presumir toda a importancia do agrupamento cyanico no edificio da molecula viva.

A realidade incontroversa d'estes curiosos factos vem-nos confirmar ainda a fundamentada hypothese de Gautier sobre a synthese da albumina, realisada na folha chlorophyllina, á custa do aldehyde formico (ou glucose) e o grupo CAzH (acido cyanhydri-

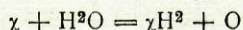
(1) VAUGHAN (VICTOR) — *Plomaïnes, leucomaïnes and bacterial proteids: or the chemical factors in the causation of disease*. Philadelphia, 1891, p. 283.

co) incessantemente produzidos sob a acção da energia solar (1)



(1) Como extremamente curiosas resumiremos os resultados das experiencias de *Gautier*, *Regnard* e *Timiriazeff* sobre a função chlorophyllina, e a origem dos corpos que vimos servir para a synthese da albumina.

A chlorophylla verde representada para abreviar por χ é apta a decompor a agua, dando um derivado de redução (um hydoreto incolor χH^2) e oxygenio:



Este hydoreto é o intermediario que reduz o acido carbonico voltando ao estado de chlorophylla verde:



A realidade d'este composto é attestada por experiencias de *Timiriazeff*, que o obteve pela redução da chlorophyllina, e a que deu o nome de *protophyllina*. Esta substancia de cor amarello palha, oxydava-se rapidamente á luz, passando a chlorophylla verde.

A realidade da reacção é demonstrada pela existencia na folha de corpos aldehydicos extremamente reductores, ou dos seus derivados immediatos e polymeros: glucoses e amido (seu anhydrido). *Timiriazeff* demonstrou em elegantes experiencias a produção immediata do amido sobre uma folha, em que se faz incidir um espectro luminoso.

Relativamente á produção do acido cyanhydrico na folha, é elle resultante da fraca proporção d'acido azotico, a seu turno proveniente da dissociação dos nitratos pela acidez do meio e diluição, reduzido immediatamente pelo aldehyde formico nascente e a cuja formação acabamos de assistir:



Reacções d'estas têm analogas na chimica experimental. Ver *GAUTIER—Chim. biol., op. cit., p. 23 e seg.*

A importancia d'este agrupamento CAzH é-nos ainda revelada pela existencia da adenina $C^5H^5Az^5$ nas cellulas vegetaes em plena actividade de formação.

As notaveis syntheses feitas pela associação do acido cyanhydrico, já á acetylena, já aos aldehydes dos alcooes não saturados, ou a redução dos corpos nitrados em presença da glicerina e dos agentes deshydratantes, testemunham a potencia e generalidade d'este meio de synthese dos compostos azotados, visto que por tal processo se formam bases pyridicas e quinoleicas, edificios que servem de nucleo aos alcaloides naturaes.

Trabalhos de M.^{me} Eliacheff feitos em 1889 e 1890 no laboratorio de Mr. Gautier sobre as materias não dyalisaveis da urina (2) mostraram que a differença de composição entre essas materias da urina normal e as mesmas d'urinas tuberculosas, era de CAzHO, sendo estas ultimas excessivamente toxicas relativamente ás primeiras. No estado pathologico vemos ainda toda a importancia do agrupamento cyanico para a constituição dos seus materiaes de desassimilação.

c) PROPRIEDADES CHIMICAS.

As propriedades geraes das leucomainas

(2) ELIACHEFF (M.^{me} P.) — *Contribution à l'étude des matières extractives non dialysables des urines*. C. R. des Séances et mémoires de la Soc. de Biologie, 1891, p. 71.

são communs ás ptomainas, exceptuando porém uma menor energia. Apresentam-se nos estados liquido ou solido, volateis ou fixas, crystalisadas; são soluveis na agua; teem reacção alcalina, bem nitida para algumas: trimethylamina, guanina, bases creatinicas, e mais fraca para outras: xanthina, hypoxanthina, etc., que ao mesmo tempo podem apresentar uma leve reacção acida.

Como as bases energicas, dão saes unindo-se aos acidos que saturam, combinando-se algumas mesmo, analogamente á potassa e soda, com o acido carbonico do ar, para dar origem a carbonatos; os seus chlorhydratos dão com o chloreto de platina chloroplatinatos crystalinos insolueis ou mais ou menos soluveis na agua, alcool e ether.

O seu cheiro é o das ptomainas, fetido ou agradável, penetrante e persistente. São muito oxydaveis, gosando o papel de reductores energicos; n'estas circumstancias dão na sua maioria a reacção de Brouardel e Boutmy (1): coloração ou precipitado azul (azul da Prussia) em presença d'uma mistura de chloreto ferrico e de ferricyaneto de potassio.

Se bem que esta reacção não seja exclusiva das leucomainas como das ptomainas, perdendo assim toda a importancia medico-

(1) BROUARDEL et BOUTMY — *Note sur les reactions des ptomaines et sur des conditions de leur formation*. Paris, 1881.

legal que os seus auctores lhe attribuiam, é ella uma boa reacção, como um dos meios de investigação das leucomainas.

Nós obtivemos-a sempre e com maior ou menor intensidade, já nos simples extractos alcoolicos de urinas, e a uréa dá tambem n'estas circumstancias a mesma reacção, já com os extractos dos variados solventes a que sujeitamos o extracto alcoolico de urinas de tuberculosos para a investigação alcaloidica (vêr a II parte d'este trabalho).

As leucomainas precipitam pelos reagentes geraes dos alcaloides, em especial pelo acido phosphomolybdico, reagente de Bouchardat, tannino, iodomercurato de potassio e iodeto duplo de cadmio e potassio (*reagente de Marmé*) em solução acidulada pelo acido sulfurico, etc.

d) METHODOS D'EXTRACÇÃO.

Os meios de extracção d'estes compostos variam na sua applicação segundo a especie de substancias que teem de ser submettidas á analyse.

Os principaes, não contando com os methodos de extracção de alcaloides, que egualmente podem ser empregados, são: (1)

1.º METHODO DE GABRIEL POUCHET.

Consiste em precipitar os alcaloides pelo

(1) THIERRY (MAURICE DE)—*Contribution à l'étude des alcaloides microbiennes et physiologiques (Ptomaines et leucomaines)*. These de Paris, 1889, p. 97.

tannino e decompor em seguida os tannatos formados pelo hydrato de chumbo em presença do alcool. Filtra-se, distilla-se o alcool, e o residuo é submettido á dyalise. Os alcaloides passam atravez da membrana do dyalisador, tratando-se então a parte dyalisada pelos dissolventes geraes. Foi o methodo empregado pelo auctor nas primeiras experiencias sobre bases urinarias.

2.º METHODO DE THUDICHUM.

Usado para a determinação dos alcaloides da urina, consiste na precipitação das bases pelos acidos phosphomolybdico ou phosphotungstico, depois de previa acidulação do liquido a ensaiar com um soluto de acido sulfurico misturado de duas vezes o seu volume de agua. Este soluto é empregado na proporção de 5^{cc.} por cada 100^{cc.} de liquido.

Filtra-se, isola-se o precipitado, lava-se e decompõe-se por uma mistura de baryta e carbonato de baryo, a calor brando. O liquido filtrado contem as leucomainas, cujo processo de separação o auctor não indica.

3.º METHODO DE GAUTIER.

Este methodo que descreveremos detalhadamente na segunda parte d'este trabalho é o mais commummente empregado e aquelle em que as leucomainas, corpos muito instaveis, se encontram em maiores condições de conservação.

Na realidade, para emprehender uma in-

vestigação de bases de origem animal, deve ter-se em vista a sua grande oxydabilidade; d'ahi a sua extrema alterabilidade, quer pelos acidos mineraes, quer pelo calor. E' preciso pois operar tanto quanto possivel ao abrigo do ar ou em presença d'um gaz inerte, evitar o emprego de acidos mineraes concentrados e não exceder 50° a 60°. Além d'isso, para preparar as leucomainas deve-se operar sobre órgãos ou liquidos *absolutamente frescos* e tomar as precauções necessarias para evitar toda a fermentação no curso do tratamento.

Ultimamente Gautier, a proposito das suas experiencias sobre a carne muscular conservada, ensaiou um novo methodo de extracção de leucomainas que tem sobre os citados a enorme vantagem do rendimento e separação concomitante (1).

No decurso d'este methodo e pelo emprego *systematico* do acetato de cobre e do chloreto de mercurio o auctor separa todas as leucomainas em quatro grupos:

a) *Bases xanthicas*, precipitaveis pelo acetato de cobre a quente e pelo chloreto mercurico a frio.

b) *Bases carbopyridicas* (ou *acidos carbopyri-*

(1) GAUTIER (ARMAND) e LANDO LANDI — *Sur les produits de fonctionnement des tissus et particulièrement des muscles, séparés de l'être vivant. Methodes analytiques*. C. R., t. CXIV, p. 1154.

dicos) e analogos, precipitaveis a frio pelo acetato de cobre e chloreto mercurico.


c) *Bases neurinicas, hydropyrrollicas, etc.*, não precipitaveis pelo acetato de cobre mas sim pelo sublimado. São as leucomainas mais venenosas.

d) *Bases creatinicas*, de constituição analoga á guanina e seus derivados, não precipitam nem pelo acetato de cobre nem pelo sublimado.

Este methodo que igualmente ensaiamos, será minuciosamente descripto a proposito das leucomainas urinarias.

As suas unicas desvantagens são o emprego de condições que vimos serem desfavoraveis e que o proprio Gautier considera como nocivas á conservação das leucomainas. O excesso de temperatura e o uso de acidos mineraes podem, porém, ser enormemente attenuados no decurso do tratamento, e foi, tendo em vista estas considerações, que nós operamos.

CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCOMAINAS

o estado embryonnario dos nossos conhecimentos sobre tão curiosos compostos, ignorando para muitos d'elles, a composição, constituição, relações e propriedades, é impossivel obter uma classificação satisfatoria, embora a existencia d'alguns grupos seja nitidamente estabelecida.

O descobrimento da sua rigorosa origem e das relações que os ligam a todos os outros corpos resultantes da actividade celular, impede-nos de os classificar entre os variados productos da desassimilação.

A acção physiologica d'estes compostos, ainda mal estudada, a uniformidade de symptomas que muitos d'elles provocam, a ino-

cuidade quasi completa d'alguns, e mesmo a benefica necessidade d'outros, faz-nos pôr de parte este criterio, tornando impossivel a creação d'uma classificação physiologica (*toxicologica*).

A distincção das leucomainas em *physiologicas* e *pathologicas*, estabelecida por alguns auctores (1), embora não pretenda ter fóros de classificação, deve ser mantida.

A par das leucomainas physiologicas, as unicas a que Gautier destinou o termo por elle creado, as unicas que tem sido estudadas e classificadas provisoriamente, encontramos as leucomainas pathologicas que a maioria dos auctores considera como synonimo de ptomainas.

As leucomainas pathologicas devem porém ser-lhe distinctas e o axioma de Gautier «*Pas de ptomaines sans microbes*», não admittido por Guareschi, conservado.

Mas então as ptomainas não serão senão as bases produzidas pelos microbios, assim como as leucomainas serão resultantes do metabolismo das nossas cellulas; e quando no estado pathologico, assistirmos á producção de alcaloides, não os designaremos por ptomainas, senão, tratando-se d'uma doença *microbiana*, nós tivermos a certeza de

(1) DEBIERRE—*Les mal. inf.*, *op. cit.* pag. 143 e seg.;
GUARESCHI, *op. cit.*, p. 443.

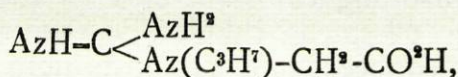
que elles são bem o producto da actividade physiologica dos agentes pathogenicos e não o da actividade pathologica das nossas cellulas.

Estas leucomainas pathologicas quasi desconhecidas e muito pouco estudadas, produzem-se não só nas doenças não microbianas, sobretudo as nevroses (1) e doenças humuraes, mas ainda nas bacterianas, pois nada nos pôde fazer admittir a inactividade chimica do organismo em presença d'estes agentes perturbadores.

Na tuberculose pulmonar, doença que escolhemos para estudo, nós vimos que a somma de alcaloides rejeitados pela urina é muito superior á normal.

Muitas vezes as leucomainas pathologicas são da mesma natureza das normaes, sómente produzidas em maior abundancia, outras vezes porém são-lhe diversas.

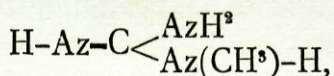
Gautier estabelece (2) que entre as bases creatinicas dotadas de grande toxicidade se encontram a *propylglycocymina*:



(1) *Griffiths* annuncia a existencia d'uma nova leucomaina extrahida da urina d'epilepticos. C. R. t. cxv, 1892, p. 185.

(2) GAUTIER (ARMAND) et LANDO LANDI — *Action physiologique des bases extraites du tissu musculaire*; C. R., t. cxiv, 1892, p. 1453.

extrahida da urina dos tesorelhosos por Griffiths (1), a *glycocyamidina* $C^3H^5Az^3O$ ou *rubeolina* extrahida pelo mesmo auctor da urina dos *rubeolosos* (2) e a *methylguanidina*



base toxica que Heffe retirou do caldo de cultura da septicemia dos ratos e do *vibrio proteus* e a que se attribuiram as perturbações do *cholera nostras*.

Estes resultados vem confirmar mais uma vez a impossibilidade d'uma distincção nitida entre ptomainas e leucomainas, assim como a existencia de leucomainas pathologicas, que como vemos podem ser analogas ou ás ptomainas, ou ás leucomainas physiologicas.

Assim, é á chimica que devemos recorrer para classificar estes já numerosos compostos. E ella realmente fornece-nos para as leucomainas bem estudadas um criterio seguro de differenciação.

E não julgemos que uma tal classificação será puramente chimica. Pelo contrario; o exacto conhecimento da constituição d'uma

(1) GRIFFITHS (M. A. B.)—*Ptomaines extraites des urines dans quelques maladies infectieuses*. Journ. de Pharm. et de Chim., t. xxv, 1892, p. 36, extr. de A. d. Sc., cxiii, 1891, p. 656.

(2) Idem — p. 416, extr. de A. d. Sc. cxiv, p. 496, 1892.

leucomaina, sem o qual é impossivel incluil-a definitivamente em qualquer grupo, fornecer-nos-ha, a par d'um conjuncto de propriedades physico-chimicas, elementos de valor para o conhecimento da sua rigorosa origem biologica normal ou pathologica, e além d'isso uma ideia do seu papel e acção physiologicas, pois que o pouco, mas importante, que se sabe sobre as relações da constituição chimica e toxicidade, assim como a theoria chimica d'esta ultima faz-nos prevêr que para a explicação e determinação da acção physiologica d'uma dada leucomaina, será de grande valor o rigoroso conhecimento do seu edificio chimico.

Assim é que um dos bem estabelecidos grupos — o das leucomainas xanthicas, é caracterisado a par de propriedades chimicas a que nos referiremos, por uma homogeneidade de acção physiologica, que as torna perfeitamente inoffensivas.

E é curioso notar-se que estes compostos tendo na sua molecula o grupo d'um terrivel toxico, o acido cyanhydrico, sejam d'uma inocuidade tão completa.

Tambem, estes corpos, são pela sua constituição proximos dos ureides e como veremos encontra-se ainda inalterado na sua molecula o radical da urêa, esse corpo desprovido de toda a toxicidade, como o demons-

traram as experiencias de Bouchard (1) e como nós mesmo o confirmamos no decurso do nosso trabalho (2).

Vaughan inclue ainda nas leucomainas d'este grupo a *espermina* (3) que trabalhos modernos consideram, não só desprovida de toxicidade, mas ainda dotada d'uma acção benefica, visto que seria ella a excitadora das oxydações intra-organicas (4) e aquella a que o liquido testicular de Brown-Sequard, deveria os seus bons effectos.

A classificação chimica, accete por todos os auctores, estabelece a existencia de dois bem definidos grupos; um o das *bases xanthicas* creado por Adolpho Strecker, mercê dos seus classicos estudos sobre a xanthina, theobromina, hypoxanthina e cafeina, outro o das *bases creatinicas* devido aos memoraveis trabalhos de Gautier sobre as leucomainas da carne muscular.

A par d'estes dois grupos, os unicos mencionados por Gautier, encontram-se outras leucomainas, umas de constituição conheci-

(1) BOUCHARD (CHARLES). *Auto-intoxications*, 1887, p. 63.

(2) 2.^a parte d'esta dissertação; experiencias—toxicidade d'urinas tuberculosas.

(3) VAUGHAN (VICTOR)—*Ptomaines*, etc., *op. cit.*, p. 282.

(4) POEHL (ALEXANDRE)—*Influence de l'alcalinité du sang sur les processus d'oxydation intra-organique provoqués par la spermine*. C. R. t. cxvi, 1893, mars, p. 647.

da, outras perfeitamente desconhecidas, o que justifica a seguinte classificação (1).

- 1.º LEUCOMAINAS XANTHICAS OU URICAS.
- 2.º LEUCOMAINAS CREATINICAS.
- 3.º LEUCOMAINAS AMINICAS e DIAMINICAS (2).
- 4.º ACIDOS AMIDADOS.
- 5.º LEUCOMAINAS VARIAS.

Como vemos as quatro primeiras divisões correspondem aos quatro grupos estabelecidos por Gautier no seu novo methodo de extracção das leucomainas, e o quinto é de necessidade, attento o grande numero de bases de que só se conhece uma ou outra propriedade.

E' d'accordo com esta classificação que exporemos os caracteres geraes de cada um d'estes grupos.

(1) GUARESCHI—*Op. cit.* p. 446.


(2) Ver a nota 1 da p. 61 d'esta dissertação.

VI

DESCRIÇÃO DAS LEUCOMAINAS

1.º LEUCOMAINAS XANTHICAS

a) PROPRIEDADES.

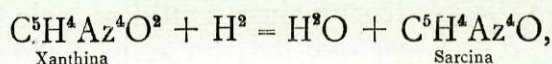
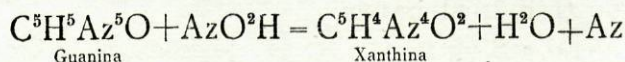
s leucomainas xanthicas, pelo lugar que lhes foi assignalado no esboço de classificação geral dos alcaloides (1) pertencem ao grupo de bases de cadeia fechada: dupla cadeia contendo dois residuos de guanidina ou de urêa, unidos por tres atomos de carbono.

São alcaloides fracos mas bem caracterisados, dando chlorhydratos e chloroplatinatos crystallisaveis e não dissociaveis pela agua. Funcionam egualmente como acidos debeis unindo-se ao oxydo de cobre.

(1) Nota 1 da p. 61 d'esta dissertação.

Como já fizemos notar, estas substancias perdem o azoto debaixo da fôrma de cyanogenio, cujo agrupamento entra na sua molecula (1). Não são ureides, visto que não dão a urêa por hydratação: são porém muito proximas d'elles, e é assim que a guanina pôde produzir acido parabanico (2) por oxydção e hydratação simultaneas e que se pôde passar da guanina á xanthina e á sarcina por uma serie de reacções regulares.

Realmente, como na familia urica, os corpos xanthicos podem passar regularmente d'uns aos outros, sem que se desloque o seu edificio carbonado fundamental; assim:

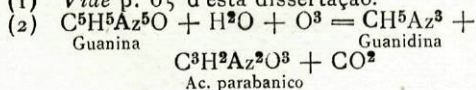


D'ahi o seu parentesco, as suas relações de constituição e a sua grande estabilidade.

As reacções principaes d'estes compostos são as seguintes:

1.º Precipitam pelo acetato de cobre a quente em licor acido (acidulado por acido acetico).

(1) Vide p. 65 d'esta dissertação.



2.º Precipitam do seu soluto ammoniacal pelo azotato de prata ammoniacal, formando leucomainas argenticas soluveis a quente no acido azotico e precipitaveis a frio.

5.º Todas ou quasi todas estas bases, evaporadas em presença do acido nitrico, deixam um residuo amarello que os alcalis coram de laranja e muitas vezes de purpura fugaz. Este character permite distinguil-as das *leucomainas creatinicas*.

4.º Muitas d'ellas dão a reacção de *Weidel*. Trata-se a substancia com agua de chlo-ro e um vestigio de acido azotico, evaporando a secco; obtem-se um residuo amarello que passa a vermelho amarellado ou vermelho sangue pelos vapores ammoniacaes. Esta reacção indicada por *Guareschi*, *Vaughan*, etc., não é porém muito propria, pois que, além de não ser muito sensivel como tivemos occasião de avaliar, não se dá senão com um pequeno numero d'estes compostos.

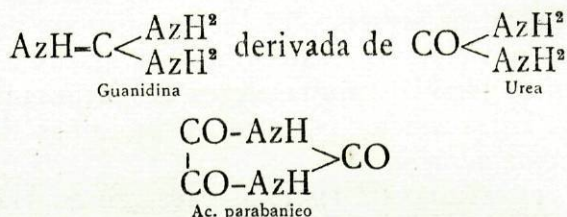
Estas bases são soluveis na agua e em grande parte no alcool, precipitaveis a frio pelo chloreto mercurico e pelos reagentes geraes dos alcaloides.

Todos estes corpos, como já fizemos notar, (1) derivariam, segundo Kossel, das nucleinas, ás quaes estariam unidos nos nucleos cellulares.

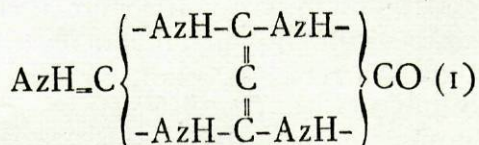
(1) Vide p. 52 d'esta dissertação.

b) CONSTITUIÇÃO.

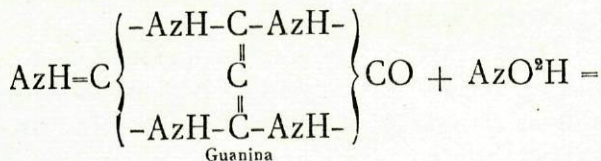
Da decomposição da guanina, debaixo da influencia da agua e agentes oxydantes, em guanidina e acido parabanico, cujas formulas de constituição são:



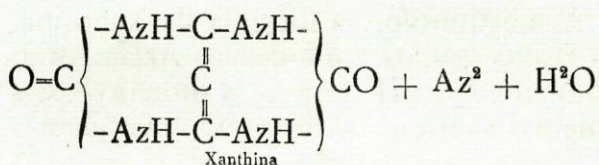
resulta a seguinte constituição para a *guanina*:



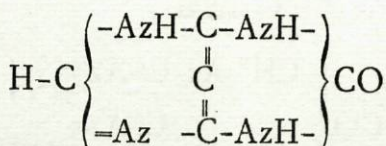
A guanina debaixo da acção do acido azotoso, dá a xantina, exactamente pelo mesmo processo de formação da urêa á custa da guanidina, sob a influencia do mesmo reagente:



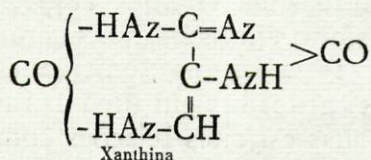
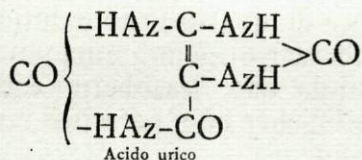
(1) GAUTIER—*Op. cit.*, p. 252.



A xantina sob a influencia dos agentes reductores fornece a hypoxantina:

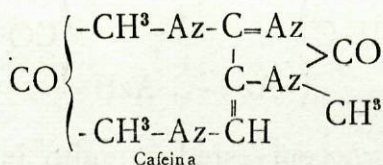
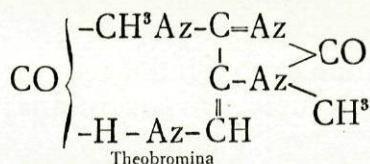


E. Fischer em estudos muito interessantes sobre as bases xanthicas, conclue pela adopção das seguintes formulas de constituição (1):



(1) GUARESCHI — *Alcaloidi, op. cit.*, p. 301 e seg.

A substituição, na formula da xantina, dos H dos grupos imidogeneos AzH, por o radical methyl CH³ fornece a dimethyl- e a trimethyl-xantina ou theobromina e cafeina:



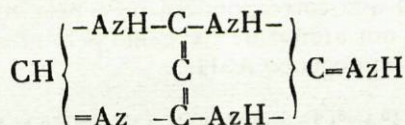
A formula da xantina apresentada por Gautier igualmente nos explica a formação d'estes derivados de substituição, sómente pela presença de quatro grupos imidogeneos poderia ainda dar origem a uma tetramethyl-xantina ainda não descoberta e de que a formula de Fischer não permite conceber a existencia.

As formulas de Gautier cujo ponto de partida é, como vimos, muito racional, mostram-nos: 1.º a intima semelhança d'estes compostos agrupados em uma familia natural, 2.º as suas estreitas relações com os diureides da serie urica, 3.º o seu papel ao mesmo tempo acido e basico fraco, 4.º a sua fa-

cidade em fornecer os agrupamentos CAz e CAzH quando destruidos pelo calor ou submettidos á acção dos alcalis.

c) ENUMERAÇÃO:

1) ADENINA $C^5H^5Az^5$:

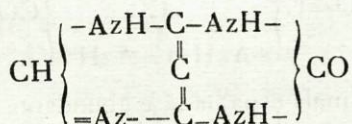


Polymero do acido cyanhydrico, é sob o ponto de vista physiologico, a mais importante base d'este grupo.

2) PLASMAINA $C^5H^{15}Az^5$ (1).

E' a base descoberta por R. Wurtz no sangue normal e cuja inclusão no grupo xanthico Guareschi parece pôr em duvida.

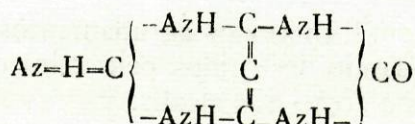
3) HYPOXANTHINA OU SARCINA $C^5H^4Az^4O$:



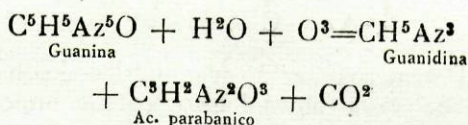
Encontrada em muitos liquidos e tecidos vegetaes ou animaes, é assim denominada por ter um atomo de oxygenio a menos que a xanthina. Póde produzir-se por hydratação putrefactiva da adenina.

4) GUANINA $C^5H^5Az^5O$:

(1) *Les leucomaines du sang normal. Rev. Scient.*
1889.

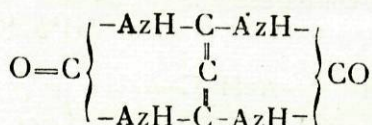


Existente nos tecidos animaes e vegetaes, produz por oxydação á custa d'uma mistura de chlorato de potassa e acido chlorhydrico, o acido parabanico, carbonico e uma base, a guanidina que corresponde á urêa pela substituição d'um atomo de oxygenio pelo grupo bivalente imidogeneo AzH.

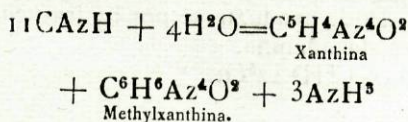


Já frisamos a importancia theorica d'esta reacção.

5) XANTHINA $\text{C}^5\text{H}^4\text{Az}^4\text{O}^3$:



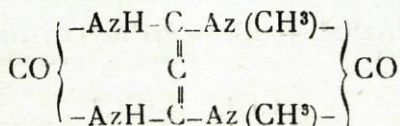
E' a mais espalhada e abundante das bases uricas e produzida syntheticamente por Gautier (1) á custa do aquecimento do acido cyanhydrico, com agua e um excesso d'acido acetico, a 145°



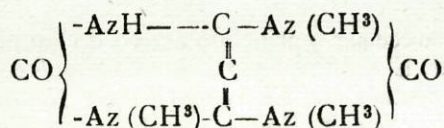
(1) GAUTIER—*Chim. biol., op. cit.*, p. 238.

Além da methylxantina, fornece-nos esta base dous outros derivados:

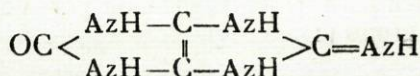
6) DIMETHYLXANTHINA,



7) ^{analoga á theobromina, e} TRIMETHYLXANTHINA,



^{analoga á cafeína.} 8) PSEUDOXANTHINA $\text{C}^4\text{H}^5\text{Az}^5\text{O}$:



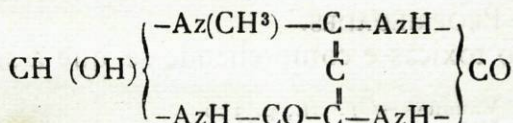
9) PARAXANTHINA $\text{C}^7\text{H}^8\text{Az}^4\text{O}^2$

E' isomera da theobromina e encontrada por *Salomon* na urina normal.

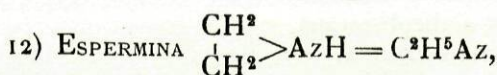
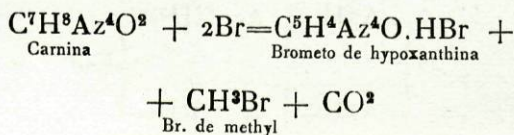
10) HETEROXANTHINA $\text{C}^6\text{H}^6\text{Az}^4\text{O}^2$.

E' uma monomethylxantina, isomera da methylxantina, obtida syntheticamente por *Gautier*.

11) CARNINA $\text{C}^7\text{H}^8\text{Az}^4\text{O}^3$:



A sua constituição é baseada na seguinte reacção de decomposição, realisada á custa da agua de bromo :



Parece ser o principio activo do liquido testicular. E' o phosphato d'esta base que constitue os crystaes de *Charcot*, *Charcot-Neumann* ou de *Leyden*. A. Pöehl em trabalhos recentes attribue-lhe a formula $\text{C}^{10}\text{H}^{26}\text{Az}^4$, que não é aceite pela maioria dos auctores. E' um tonico das oxydações.

E' temporariamente incluída por Vaughan n'este grupo (1).

2.º LEUCOMAINAS CREATINICAS

Estas bases, descobertas na sua maioria por Gautier na carne muscular, relacionadas com a creatina, base mais importante d'este grupo, cujo nome tomaram, pertencem á grande classe dos alcaloides de cadeia aberta (2).

a) PROPRIEDADES.

São toxicas e comprehende-se que a sua

(1) VAUGHAN—*Op. cit.*, p. 330.

(2) *Vide* nota 1 da p. 61 d'esta dissertação.

retenção na economia possa dar lugar a perturbações serias. A mínima porção encontrada na urina, faz-nos entrever, tão pequena ella é, a oxydação que estes corpos deverão experimentar á medida da sua incessante producção no organismo.

Já nos referimos á sua acção physiologica (1).

As leucomainas creatinicas precipitam ou formam todas agulhas crystallizadas de chlozincato quando se junta chloreto de zinco á sua solução concentrada ou melhor alcoolica. Identico precipitado se obtem com o chloreto de cadmio. Precipitam egualmente pelo nitrato de prata e pelo chloreto mercurico sobretudo em presença de alcalis diluidos. Não são precipitadas pelo acetato de cobre nem a quente nem a frio e este caracter serve a distinguil-as das leucomainas xanthicas.

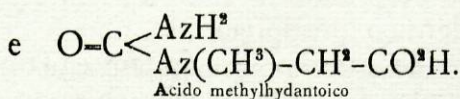
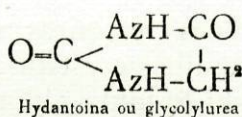
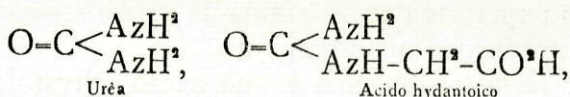
b) CONSTITUIÇÃO.

As leucomainas creatinicas ligam-se facilmente ás leucomainas xanthicas; nós já referimos as relações da guanidina com a guanina. Ao passo que as leucomainas xanthicas se approximam dos diureides e correspondem ao acido urico, as leucomainas creatinicas correspondem aos mono-ureides

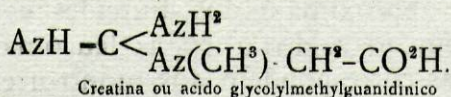
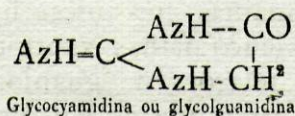
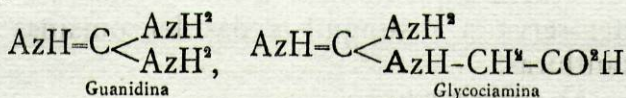
(1) Vide p. 6.

parabanicos de que podem derivar pela substituição de O por AzH.

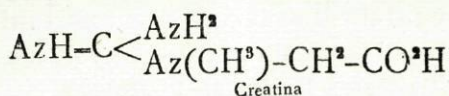
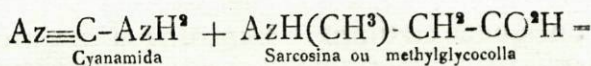
Assim aos ureides:



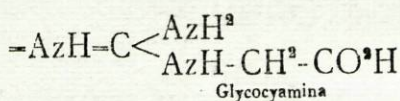
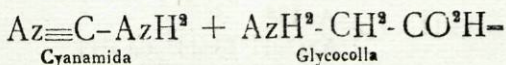
correspondem respectivamente:



A estrutura da mais importante base d'este grupo resulta da seguinte reacção:



analogia á que produz a glycocyamina, homólogo inferior da creatina, á custa da glycocolle e cyanamida (1):



A' estrutura d'estas leucomainas parece igualmente não faltar o grupo cyanhydrico que nós vimos fazer parte integrante da molecula xanthica.

A guanidina pode produzir-se syntheticamente pelo aquecimento do iodeto de cyanogenio com o ammoniaco, ou aquecendo o sulfocyaneto de ammonio a 220°. Os membros d'esta classe formam uma serie natural cujos elos são homologos entre si em relação ao grupo cyanhydrico CAzH.

Os laços que as prendem aos mono-ureides de que a urêa faz parte e a facilidade

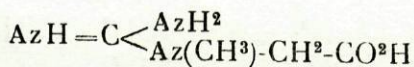
(1) GAUTIER—*Chim., biol.*, p. 246 a 248.

com que a cratinina e a creatina dão a urêa, sarcosina e methylhydantoina por hydratação, asseguram-lhes talvez um papel intermediário importante na genese physiologica da urêa á custa das materias proteicas.

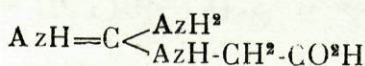
c) ENUMERAÇÃO.

A este grupo pertencem:

1) CREATINA $C^4H^9Az^3O^2$:



2) GLYCOCYAMINA $C^3H^7Az^3O^2$:



é o homologo inferior da creatina.

3) GUANIDINA $AzH=C \begin{matrix} \swarrow AzH^2 \\ \searrow AzH^2 \end{matrix} = CH^5Az^3$,

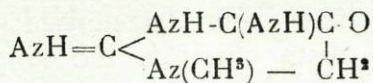
ou imido urêa. Dá igualmente o nome ás leucomainas d'este grupo, pois que todas podem resultar da substituição do seu hydrogenio por grupos ou radicaes alcoolicos. Entre os seus derivados é digna de menção a *methyl-guanidina* base putrefactiva e o producto bacteriano do *vibrio proteus*.

4) CREATININA $AzH=C \begin{matrix} \swarrow AzH \\ \searrow Az(CH^3) \end{matrix} \begin{matrix} -CO \\ | \\ CH^2 \end{matrix} = C^4H^7Az^3O$

anhydrido da creatina, dá por hydratação a me-

thylhydantoina, reacção bem propria para mostrar as suas relações com os mono ureides.

5) CRUSO-CREATININA $C^5H^8Az^4O$



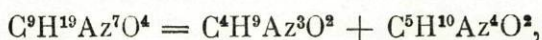
Differe da creatinina por CAzH, mas aproxima-se-lhe pela identidade de propriedades.

6) XANTHOCREATININA, $C^5H^{10}Az^4O$

Assim denominada pela côr amarella dos seus cristaes, differe da cruso-creatinina por H^2

7) AMPHICREATININA, $C^9H^{19}Az^7O^4$

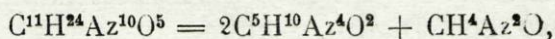
Base mais complexa, que Gautier julga poder ser formada de creatina e d'outra base que estaria para a creatina como a cruso-creatinina para a creatinina.



esta ultima differindo da creatina por CAzH.

8 e 9) BASES $C^{11}H^{24}Az^{10}O^5$ e $C^{12}H^{25}Az^{11}O^5$

De formula complicada, a primeira poder-se-hia decompôr em:



isto é, a base hypothetica $C^5H^{10}Az^4O^2$ e urêa, cujos elementos de decomposição são fornecidos pelo seu aquecimento.

3.º LEUCOMAINAS AMINICAS

Estas bases bem caracterisadas sob o ponto de vista chimico, são singelas, de constituição conhecida e por graduações regulares as mais proximas das bases mine-
raes. Fazem parte do 1.º grupo dos alcalis de cadeia aberta na classificação estabelecida por Guareschi (1).

As aminas, os mais singelos dos alcalis, approximando-se do ammoniaco de que representam productos de substituição: a permutação dos seus hydrogenios pelos radicaes alcoolicos, podem considerar-se ainda como hydrocarbonetos em que um ou mais atomos de hydrogenio são substituidos por grupos AzH^3 , AzH , Az , etc. (2). São *mono-aminas*, *diaminas* ou *triaminas*, segundo o numero de moleculas de ammoniaco que entram na sua composição; são *primarias*, *secundarias*, *terciarias* (ou *nitrilicas*), *quaternarias* (ammoniacico quaternario), segundo o numero de atomos de hydrogenio substituidos por grupos alcoolicos.

A este grupo pertencem muitas das bases putrefactivas, assim como um grande numero de bases artificiaes; aquellas mesmo

(1) Ver nota 1 da pag. 61.

(2) Vide p. 63 d'este volume.

que existem no organismo animal, no seu estado physiologico fazem egualmente parte dos alcaloides putrefactivos.

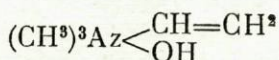
Conjunctamente com as bases hydropyrrolicas, constituem o 3.º grupo de corpos basicos separados pelo methodo de Gautier, precipitaveis pelo chloreto mercurico e não pelo acetato de cobre.

Muitos dos seus membros são venenosos.

As principaes leucomainas d'este grupo são:

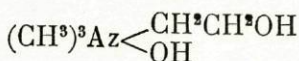
a) MONO-AMINAS.

- 1) TRIMETHYLAMINA (mono-amina terciaria).
 $Az \equiv (CH^3)^3$. Encontramol-a e caracterisamol-a nas urinas de tuberculosos, conjunctamente com o ammoniaco.
- 2) NEURINA (mono-amina gorda não saturada) ou hydrato de trimethylvinylammonio:



Seria, segundo Marino-Zucco, a productora da doença d'Addison, pois que a encontrou em abundancia nas capsulas supra-renaes.

- 3) CHOLINA, hydrato de trimethyloxyethylammonio (hydramina ou alcool base):

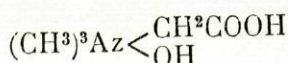


a sua etymologia ($\chi\omicron\lambda\epsilon$ —*bilis*) indica-nos o seu

principal local de existencia; as suas relações com a neurina já foram mencionadas (1)

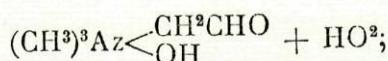
4) LICITHINA (2).

5) BETAÍNA (amina-aldeyde):



encontrada por Liebreich na urina humana.

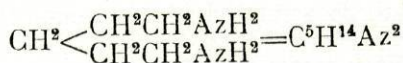
São para notar as intimas relações que prendem estas bases, assim como a *muscarina*:



parentesco que a simples inspecção das formulas torna bem evidente.

b) DIAMINAS.

6) CADAVERINA (pentamethylenediamina):



encontrada por *Werigs* no infuso de pancreas fresco.

7) NEURIDINA, $\text{C}^5\text{H}^{14}\text{Az}^2$, isomera da cadaverina, foi encontrada por *Brieger* no cerebello humano fresco e na gemma do ovo por occasião da preparação da cholina.

8) GERONTINA, $\text{C}^5\text{H}^{14}\text{Az}^2$, é um novo isomero da cadaverina encontrada por *Grandis* nas cellulas hepaticas de cães velhos e descripta errada-

(1) Vide p. 55 d'esta dissertação.

(2) Vide nota da p. 55.

mente por Vaughan (1) entre as leucomainas xanthicas.

Como sabemos, todos estes membros pertencem às ptomainas cadavericas.

4.º ACIDOS AMIDADOS

Os acidos amidados ou melhor *aminaci-dos* encontram-se não só entre os productos da vida normal, constituindo um dos grupos dos derivados de desassimilação (2), mas tambem entre os variados productos da decomposição putrefactiva. Estão n'este caso a glycocolla, a leucina, a tyrosina, etc.

Entre estes numerosos corpos, encontram-se uns, sobejamente conhecidos, pertencentes á serie dos compostos acyclicos e resultantes da substituição indirecta de AzH^2 , que lhes fornece a propriedade alcaloidica, a H nos acidos gordos mono ou polybasicos.

São a GLYCOCOLLA, SARCOSINA ou METHYLGLYCOCOLLA, ALANINA, LEUCINA, TYROSINA, ASPARAGINA, TAURINA, CYSTINA, etc.

Outros são o resultado de identicas substituições nos acidos aromaticos, ou derivam então das bases pyridicas ou quinoleicas pela oxydação das suas cadeias lateraes,

(1) VAUGHAN, *op. cit.* p. 282 e 329.

(2) Vide p. 31 d'este volume.

ou pela substituição de H na pyridina ou quinoleína pelo grupo carbonico monovalente (COOH).

Estes ultimos (1) são *ácidos carbo-pyridicos*, *pyridino-carbonicos* ou *ácidos pyridicos*, cuja existencia e numero nos é permittido adivinhar pela constituição da pyridina e quinoleína.

Ao passo que se conhecem todos os ácidos resultantes da pyridina: mono, bi, tri e tetracarbo-pyridicos, estes ultimos pouco estudados, da quinoleína sómente são conhecidos os mono e bicarboquinoleicos.

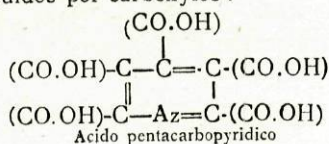
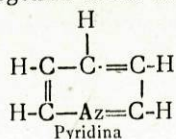
Estes ácidos, constituindo o 2.^o grupo da divisão extractiva das leucomainas (2) pelo methodo de Gautier, são dotados d'uma basicidade tanto mais elevada, quanto menos numerosos são os carboxylos que entram na sua molecula (3).

Relacionam-se intimamente com os alcaloides vegetaes e com as numerosas ptomainas pyridicas. A memoravel synthese de

(1) GAUTIER (ARMAND)—*Cours de chim.*, op. cit. t. 11, p. 572; e GUARESCHI—*Alcaloidi*, p. 185 e seg.

(2) Vide p. 71 d'este volume.

(3) Assim o ácido pyridino-pentacarbonico deixa de ser dotado de propriedades basicas, pois todos os cinco hydrogenios foram substituidos por carboxylos:



Rumsay (1876), produzindo a pyridina á custa da passagem d'uma mistura de vapor de acetylena e acido cyanhydrico por um tubo levado ao rubro, é de molde a fazer-nos recordar mais uma vez, a importancia do grupo cyanhydrico na constituição do edificio alcaloidico.

Muitos alcaloides naturaes dão acidos pyridino-carbonicos, e quasi todos os acidos azotados obtidos como ultimo producto da oxydação dos alcaloides, derivam da pyridina ou quinoleina.

5.º—LEUCOMAINAS VARIAS

Este grupo, consequência forçada da nossa ignorancia, sobre muitas leucomainas encontradas em diversos humores ou tecidos, tende a desaparecer, dispersando-se cada um dos seus membros pelos variados grupos já citados ou por outros que o conhecimento mais rigoroso das leucomainas deverá fazer crear.

As principaes são:

I—Leucomainas do sangue normal

Em 1883 Coppola apprehendeu sobre sangue de cão (1) recolhido em fresco sobre

(1) *Archives italiennes de biologie*, 1883, p. 63.

acido sulfurico ao $\frac{1}{5}$, um ensaio de extracção de alcaloides pelos methodos de Stas-Otto e Dragendorff.

A analyse qualitativa dos extractos benzenico (acido e alcalino), chloroformico e amylico demonstrou a presença de alcaloides que a experiencia physiologica classificou de poderosos toxicos. Foi esta mesma toxicidade que lhe pareceu incompativel com o estado normal dos animaes em experiencia, que lhe fez regeitar estes resultados.

N'outra serie de experiencias (1) conclue pela não existencia de leucomainas, e que as isoladas nos seus primeiros ensaios resultaram da acção dos reagentes sobre os corpos albuminoides.

Na parte historica mencionamos egualmente os ensaios de *Paterno* e *Spica* e de *Canizarro* presidente da commissão italiana das ptomainas (2).

Modernamente *R. Wurtz* (3) deu a conhecer uma nova base a *plasmaína*, a que já nos referimos (4).

As suas experiencias incidiram sobre 100 litros de sangue de boi em que, além da creatina, xanthina e hypoxanthina já conhecidas,

(1) Vide p. 26 d'esta dissertação.

(2) Vide p. 23.

(3) WURTZ (R.) — *Les leucomaines du sang normal*. Thèse de Paris, in *Revue Scient.*, 3.^o serie, 1889, t. xvii. p. 187.

(4) Vide p. 87 d'esta dissertação.

elle encontrou um certo numero de bases fixas e volateis, não excedendo 3 grammas em 100 litros. A quantidade insufficiente não permittiu senão:

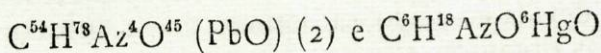
1.º Caracterisar uma base volatil a *methyamina*.

2.º Definir uma base fixa que denominou *plasmaína*.

3.º Demonstrar o fraco poder toxico de todas as bases isoladas, a mais toxica das quaes na dose de 2 a 5 miligrammas mata as rãs em uma hora com retardamento das pulsações cardiacas e da respiração e augmento da excitabilidade muscular.

II—*Leucomainas do leite* (1)

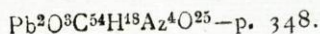
A. Winter Blyth affirmou ter descoberto no leite normal dois alcaloides a *galactina* e a *lactochromo* cujos respectivos saes de chumbo e mercurio são:



A simples vista d'estas formulas torna muito problematicas a existencia de taes bases ou pelo menos a sua natureza alcaloídica.

(1) GUARESCHI, *op. cit.* p. 400.

(2) VAUGHAN, *op. cit.*, traz a seguinte formula:



III—*Leucomainas da saliva*

O seu estudo, realizado por Gautier (1881), não permittiu caracterisar base alguma, mas simplesmente demonstrar a sua existencia variavel segundo a especie de glandula e o tempo da sua secreção. Já nos referimos a estes trabalhos (1).

Poder-se-hiam approximar d'estas as leucomainas do veneno de serpente (2).

IV—*Leucomainas do ar expirado*

A partir de 1887 (3) *Brown-Sequard* e *Arsonval* realisam uma serie de bem conduzidas experiencias, tendentes a demonstrar a toxicidade dos productos de exhalção pulmonar. N'uma serie de notas apresentadas á Academia das Sciencias de Paris (4) provam successivamente que essa toxicidade não é devida ao acido carbonico, mas a substancias organicas existentes em minima proporção e cujos caracteres lhes fazem lembrar as substancias alcaloidicas.

(1) Vide p. 25 d'esta dissertação.

(2) Idem p. 24.

(3) BROWN-SEQUARD e ARSONVAL — *Recherches sur l'importance, surtout pour les phthisiques, d'un air non vicié par des exhalaisons pulmonaires*. C. R., t. cv, p. 1056.

(4) C. R. de l'Acad. de Sc., 1888, t. cvi, p. 106 e 105; 1889, t. cviii, p. 267 e 1295.

Os productos de exalação pulmonar, obtidos e recolhidos pela condensação na agua dos seus principios volateis, são injectados em doses crescentes a coelhos, obtendo-se os seguintes symptomas, tanto mais pronunciados quanto mais elevada é a dose do liquido injectado, ou quanto maior é a proporção de substancias dissolvidas:

1.º Dilatação pupillar, seguida, com o augmento da dose, de myosis muito pronunciada.

2.º Retardamento crescente da frequência respiratoria seguida de dyspnea intensa e periodos d'apnea.

3.º Fraqueza paralytica, pronunciada sobretudo nos membros posteriores. A' aproximação das doses finaes manifestam-se algumas convulsões com opisthotonos.

4.º Hypothermia rapida e prolongada, conservando-se caso a morte do coelho se não realice de prompto, e podendo oscillar de 0º,5 a 5º.

5.º Augmento da frequência e actividade das pulsações cardiacas. Este symptoma muito caracteristico prolonga-se durante alguns dias, quando mesmo a temperatura depois da hypothermia, se normalisa.

6.º Colicas intestinaes e diarrhea chole-riforme.

A autopsia indicava, como predominante uma lesão da nutrição, «*detenção das trocas*

entre os tecidos e o sangue», caracterisada pela replecção do systhema vascular e pela uniformidade de coloração do sangue; o sangue venoso é como o arterial vermelho rutilante.

Usando d'uma serie de nichos communicantes onde se introduzem cães ou coelhos respirando o ar que provém das cellulas visinhas, conseguem demonstrar por dispositivos especiaes a não intervenção do acido carbonico na explicação d'esta toxicidade do ar expirado, assim como a eliminação de exhalções urinosas ou fecaes que viessem juntar o seu effeito ás pulmonares.

Pela ebullicão prolongada do liquido de condensação da exalação pulmonar conseguiram averiguar a sua natureza chimica, assim como a leve alcalinidade do mesmo, a sua acção sobre o acido sulfurico, que amarellece, e a reducção do azotato de prata ammoniacal e chloreto d'ouro, lhes faz prevêr a sua função organica e alcaloidica.

O principio ou principios em que reside esta toxicidade deve ser em proporção minima, pois que segundo *Ransome* o total das materias organicas recolhidas do ar expirado em 24 horas é simplesmente $0^{gr} \cdot 2$ (1).

A natureza alcaloidica do veneno exhalado pelo pulmão parece ser demonstrada pelas

(1) RANSOME (DR. ARTHUR)—*Journal of Anatomy and Physiology*, London, t. IV, 1870, p. 211.

experiencias de R. Wurtz que tenta isolar e determinar as leucomainas do ar expirado (1).

Fez borbolhar o ar expirado por individuos normaes, atravez uma solução aquosa d'acido oxalico a $\frac{1}{100}$; n'estas condições as bases organicas são fixas no estado de oxalatos. O liquido final neutralisado pelo carbonato de cal e leite de cal que liberta as leucomainas e precipita o acido oxalico, é filtrado, tratado por acido chlorhydrico diluido e evaporado no vacuo. Fica um residuo sobre o qual o auctor conseguiu determinar:

1.º Chlorhydrato d'ammoniacico predominante.

2.º Chlorhydrato d'uma base organica, precipitando pelo reagente de Bouchardat, iodeto duplo de potassio e mercurio, e fornecendo um chloroplatinato em agulhas solúveis e um chloroaurato.

Estas experiencias, que o auctor prometia continuar, foram repetidas com resultados negativos por *Dastre* e *Loye* e *Lehmann* e *Jessen*.

Por outro lado *Jackson* (1887) annunciou a presença no ar expirado de pequenas porções de protoxydo de carbono sufficientes para explicar a toxicidade attribuida ás materias organicas (2). Este resultado que não ve-

(1) WURTZ (ROBERT)—*Sur la présence de bases volatiles dans le sang et dans l'air expiré*. C. R., t. CVI, 1888, p. 213.

(2) VAUGHAN—*Op. cit.* p. 343.

mos confirmado por outras auctoridades não invalida as experiencias de Brown-Sequard e Arsonval pois que o protoxydo de carbono não pôde existir nos seus liquidos de condensação.

Em resumo este problema, muito longe ainda d'uma solução definitiva, revela-nos já factos muito curiosos e positivos para que deixassemos de arquivar as principaes tentativas da sua resolução.

V—Leucomainas da gordura humana normal

Thierry annunciou a existencia, na gordura humana normal, d'alcaloides que em virtude da sua porção minima lhe foi impossivel caracterisar. (1)

Do abdomen d'uma mulher de 36 annos, morta em seguida a um accidente, retirou 1^k,880 de gordura perfeitamente fresca, d'uma côr amarello ouro.

Posta a digerir, depois de convenientemente limpa, n'um balão com agua distillada acidulada pelo acido oxalico, obtem um liquido que separa da gordura fluctuante e que sujeita ao methodo de extracção de Gautier, obtendo assim um licor ethereo-alcoolico e um precipitado.

(1) THIERRY (MAURICE DE)—*Contribution a l'etude des alcaloides microbiens et physiologiques. Ptomaines et leucomaines*. Thèse pour le doctorat. Paris 1889, p. 131.

O licor ethereo-alcoolico é evaporado; o residuo, dissolvido em agua e neutralisado por um leite de cal, é agitado com os diversos solventes, cedendo ao chloroformio alguns miligrammas d'uma leucomaina de que obtem um chlorhydrato em agulhas e um chloroplatinato; com o ether obtem egualmente alguns decigrammas d'uma base incolor pouco fluida, volatil, d'um cheiro forte a esperma, amarga e pouco toxica; 1 miligramma injectada na coxa d'uma rã produz torpor, relentamento das pulsações cardiacas e irregularidade das respirações. O alcool amylico egualmente extrahe porções minimas d'uma outra base.

O precipitado, dissolvido e neutralisado por um leite de cal dá por distillação uma base volatil que caracteriza: a *trimethylamina*. O liquido restante agitado com os solventes cede ao chloroformio uma base oleosa, incolor, amarga, soluvel na agua e de que obtem um chloroplatinato e um chloromercurato.

Embora modestos estes resultados são dignos de fixar a nossa attenção, sobre a sua importancia theorica.

VI—*Leucomainas do figado e baço*

Paterno e Spica (1) extrahiram do figado duas leucomainas, uma das quaes se parecia

(1) Vide: p. 23 d'esta dissertação.

com a neurina. Resultados identicos foram obtidos pela *Commissão italiana das leucomainas*, no sangue, baço, figado, etc.

Morelle, extrahe do baço pelo methodo de *Gautier* uma leucomaina que não caracterisou.

VII—*Leucomainas do cerebro*

Guareschi e *Mosso* sujeitando 30 kilogrammas de massa cerebral fresca ao methodo de *Stas-Otto* extrahiram pequena quantidade de *ammoniac*, *trimethylamina*, substancias toxicas dando as reacções dos alcaloides mas cuja pequena quantidade impediu a sua caracterisação, a *cholina* e a *neurina*.

VIII—*Leucomainas da carne fresca*

Já nos referimos aos mais importantes trabalhos sobre esta investigação, citando as experiencias de *Guareschi* e *Mosso* em 1882 e 1883, as da *Commissão das ptomainas*, as de *Gautier* e finalmente as modernas e interessantes conclusões de *Gautier* e *Landi* sobre a vida anaerobia da carne conservada (1).

IX—*Leucomainas de oleo de figado de bacalhau*

Estas leucomainas, resultantes dos importantes trabalhos de *Gautier* e *Morgues* (2)

(1) Vide p. 23, 26 e 27 d'esta dissertação.

(2) C. R. de l'Ac. des Sc., sessões de 9 e 23 de julho e 15 e 5 de novembro de 1888; THIERRY—Th. de Paris, *op. cit.* p. 117, e GUARESCHI, *op. cit.*, p. 451.

são incluídas n'esta classe, se bem que a sua não existencia provada no figado fresco as possa fazer incluir nas ptomainas.

Os figados frescos empregados na sua fabricação, são, depois de lavados, lançados em tonneis onde deixam um oleo pallido ou amarello esverdeado que não contém senão vestígios de alcaloides e é por um começo de fermentação, auto-digestão (e não putrefacção), que os acidifica, que este oleo se carrega, em contacto com as cellulas hepaticas, de materias biliares, tomando a coloração aloirada que caracteriza os oleos mais activos.

Foi exactamente n'estes que Gautier e Morgues encontraram os seguintes alcaloides:

| | | |
|-------------------|-----------------------|--------------------|
| B. volateis . . . | (Butylamina | $C^4H^{11}Az$ |
| | (Amalamina | $C^5H^{13}Az$ |
| | (Hexylamina | $C^6H^{15}Az$ |
| | (Dihydrolutidina. . . | $C^7H^{17}Az$ |
| B. fixas. | (Asellina | $C^{25}H^{52}Az^4$ |
| | (Morrhuina | $C^{19}H^{27}Az^3$ |
| | Acido morrhuico (1) | $C^9H^{13}AzO^3$ |

A maior parte d'estas bases são physiologicamente muito activas: algumas, espe-

(1) Este acido dotado ao mesmo tempo de funcção acida e basica, parece ser identico á *gaduina*, substancia encontrada ha muito por *J. Jongh*, no oleo de figado de balhau.

cialmente a amylamina, são toxicas em doses fracas, todas ou quasi todas actuam como excitantes dos centros nervosos que presidem á nutrição e são poderosos diureticos. A *licithina* faz igualmente parte das leucomainas d'este grupo.

Finalmente são aqui estudadas ainda a *protamina*, base pouco conhecida, encontrada por *Miescher* no esperma de salmão, os *venenos animaes*, sobre os quaes os nossos conhecimentos são ainda muito fracos (1) e as *leucomainas urinarias* que pela sua importancia farão objecto da parte seguinte do nosso trabalho.



(1) Vide p. 24 d'esta dissertação.

SEGUNDA PARTE

Leucomainas urinarias



LEUCOMAINAS URINARIAS

I

GENERALIDADES

- a) *Existencia das leucomainas urinarias normaes e pathologicas; alguns autores negam a presença de leucomainas nas urinas normaes; explicação d'esta negação. b) Investigação das leucomainas pelo reagente iodado; vantagens e technica d'este methodo. c) Toxicidade urinaria, relação entre a toxicidade urinaria e as leucomainas, theoria uremica de Scherer, Schottin, etc.; valor da toxicidade urinaria; critica das oscillações devidas ás variadas condições do individuo e da experiencia; os resultados concordantes dos nossos trabalhos provam a pequena variabilidade experimental. d) Technica das nossas experiencias.*

a) EXISTENCIA DAS LEUCOMAINAS URINARIAS.



ESTUDO das leucomainas da urina tem despertado mais intensamente a attenção de varios chimicos, e desde *Liebreich*, que em 1869 achou na urina uma base considerada como identica á betaina, até aos recentes trabalhos de *Thudichum*, *Adduco*, *Bouchard*, *Guérin*, *Griffiths*, etc., encontramos uma série

*

de investigações tendentes a demonstrar a existencia d'estes compostos, já nas urinas normaes, já nas urinas pathologicas.

Embora porém seja já avultado o numero de trabalhos sobre a composição da urina, está-se muito longe ainda de definir os seus principios alcaloidicos e, para alguns auctores mesmo elles não existem nas urinas normaes; é esta a conclusão dos trabalhos numerosos de *Villiers*, confirmada por *Stadthagen* e acceite por *Feltz* e *Ritter*.

A sua existencia, porém, é-nos sobejamente demonstrada pelos trabalhos de *Gabriel Pouchet*, *Thudichum*, *Gautier*, *Lépine* e *Guérin*, etc.

Mas, á presença por vezes minima de alcaloides, junta-se ainda nova causa d'erro: a extrema difficuldade d'isolamento e insufficiencia dos nossos meios de analyse, sobretudo pelo que diz respeito á sua extracção total. Depois de ter sujeitado urinas tuberculosas a uma investigação leucomainica geral, empregando o methodo usado por *Gautier* na determinação das leucomainas musculares, methodo que é considerado como de maior rendimento, nós encontramos ainda nos diversos residuos de esgotamento pelos solventes, corpos alcaloidicos precipitaveis em abundancia pelo acido phosphomolybdico.

O methodo usado por *Villiers* nas suas

investigações sobre as leucomainas é sobretudo desfavoravel pois que nem sempre existem na urina principios alcaloidicos extractiveis pelo ether-alcalino, embora d'ella façam parte outros principios basicos.

Nós, empregando 3 litros de urinas tuberculosas, não conseguimos extrahir por este processo senão alguns poucos miligrammas, se bem que a applicação dos outros methodos nos demonstrem a existencia muito mais abundante de principios basicos. Referir-nos-hemos mais miudamente a estas investigações.

Nos ensaios qualitativos que realisamos com urinas normaes de diversas procedencias e com urinas tuberculosas encontramos sempre em maior ou menor abundancia principios alcaloidicos.

b) INVESTIGAÇÃO DAS LEUCOMAINAS PELO REAGENTE IODO-IODADO.

A reacção seguida para esta investigação é a dada pelo *reagente de Bouchardat* quando empregado em condições especiaes.

A dissolução iodo-iodada que constitue o reagente de Bouchardat, dá com os solutos medianamente concentrados de alcaloides um precipitado diversamente corado segundo a especie sujeita a ensaio. Quando porém o alcaloide se encontra em soluto muito diluido, e tal é o caso na urina, em lugar de precipitado produz-se uma fluorescencia ver-

de muito nitida, quando se opera em condições favoráveis de iluminação, temperatura, concentração do reagente e diluição do alcaloide (1).

Nós operamos analogamente a Chibret e Izarn (2).

A concentração do reagente era: 8 d'iodo, 10 d'iodeto de potassio e 10 d'agua. Obtem-se assim um soluto muito carregado do que empregamos 3 a 5 gottas, obtendo melhores resultados com 5 gottas.

10^{cc} da urina a examinar ou de solutos diluidos da mesma urina, onde se torna mais facil observar o phenomeno, são lançados em tubos de ensaio addicionando-se-lhe as 5 gottas do reagente iodo-iodado. O soluto de côr castanho escuro assim obtido, apresenta-se limpido por transparencia; quando porém se observa por incidencia sobre um fundo negro e illuminado intensamente o tubo, já artificialmente, já por meio da luz solar directa, que empregamos, observa-se-lhe uma fluorescencia verde tanto mais pronunciada quanto mais concentrado é o soluto a examinar, sem comtudo ultrapassar

(1) SPILLMANN (PR) *Manuel de diagnostic medical*, 1890 pag. 97 e GAUTRELET (E.) *Urines, dépôts, sédiments, calculs*, Paris, 1887, pag. 239.

(2) CHIBRET e IZARN—*D'un nouveau mode d'emploi du reactif iodo-ioduré, dans la recherche des alcaloides, et en particulier des leucomaines de l'urine*. C. R. 1886, t. cii p. 1172.

os limites da fluorescencia, para produzir precipitação ou turvação.

As diluições em que mais facilmente observamos a fluorescencia foram de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{8}$ da urina a examinar; porém com algumas urinas chegamos a obter uma fluorescencia nitida, com diluição a $\frac{1}{20}$ e $\frac{1}{30}$.

As nossas observações eram feitas comparativamente com 10^{cc.} d'agua distillada e com solutos muito fracos de chlorhydrato de morphina, cujo limite de sensibilidade determinamos ser de 0,^{mgr.}05 por 100, isto é, 10^{cc.} d'este soluto contendo 0,^{mgr.}005 de chlorhydrato de morphina davam ainda com o reagente iodo-iodado uma fluorescencia fraca, mas nitida.

A urina deve ser empregada em natureza, tanto mais que as diluições a que se sujeita tornam desnecessaria qualquer addição de reagente.

Ensaio variados que fizemos, demonstraram-nos que a neutralisação da urina quando seja muito acida favorece a manifestação da fluorescencia.

Este methodo sempre de resultados positivos, serviu-nos ao mesmo tempo de dosagem relativa das leucomainas, pela sua comparação com solutos conhecidos de chlorhydrato de morphina. Os numeros exprimindo as leucomainas nas tabellas de toxicidade de

urinas normaes ou tuberculosas foram calculados por este processo (1).

A sensibilidade d'este methodo, quando empregado nas condições indicadas é como vemos das mais apuradas, pois que com qualquer outro reagente não se obtem indicio de existencia de leucomainas com diluições de urinas superiores a $\frac{1}{3}$.

A proporcionalidade entre a percentagem de leucomainas e a nitidez e intensidade da fluorescencia resultante, dão a este methodo uma das suas mais proveitosas vantagens: a dosagem das leucomainas.

O seu *modus faciendi* extremamente singelo, exigindo sómente um pouco de pratica na comparação dos variados ensaios, torna-o preferivel a qualquer outro methodo de investigação qualitativa das leucomainas urinarias.

D'entre os variados reagentes que empregamos, sómente o acido phospho-molybdico em solução azotica nos deu com todas as urinas uma turvação maior ou menor,

(1) Assim na tabella v, exp. xv, o numero exprimindo as leucomainas resultou da egualdade de fluorescencia entre 10^{cc.} d'uma solução de urina diluida a $\frac{1}{8}$ e 10^{cc.} d'uma solução de chlorhydrato de morphina a 0,87.0003 por 100:

$$0,87.0003 \times 8 \times 10 = 0,87.024$$

24 miligrammas é pois a porção de leucomainas, expressas em chlorhydrato de morphina, contidas em um litro da urina analysada.

mas impossivel de graduar, tornando assim pouco proveitosa a sua applicação.

Este doseamento deve pois fazer parte d'uma analyse clinica da urina.

Foi elle que nos ajudou a mostrar o augmento das leucomainas no estado tuberculoso (phthysica pulmonar), e a descobrir um dos pontos de relação entre a toxicidade das suas urinas e a qualidade e quantidade dos principios chimicos n'ellas dissolvidos.

c) TOXICIDADE URINARIA.

E aqui tocamos em um ponto intimamente ligado ao estudo das leucomainas urinarias; o da toxicidade das mesmas urinas que *Scherer*, *Schottin*, *Oppler*, *Perls*, *Chalvet*, *Jaccoud*, chegam mesmo a attribuir ás materias extractivas entre as quaes estão incluídas as leucomainas.

E' apoz a descoberta dos corpos alcaloidicos da vida animal que a toxicidade da urina, admittida antes por intuição que por experiencia, se tenta explicar pela apparição ou augmento d'estes compostos que Gabriel Pouchet tinha descoberto na sua memoravel these e que Bouchard em 1882 isola de certas urinas de doentes atacados de doenças infecciosas (1).

(1) BOUCHARD (CHARLES)—*Auto-intoxications*, op. cit. p. 32.

O estudo da toxicidade urinaria, iniciado por *Vauquelin* e *Ségalas* (1822) e continuado com pouco proveito por *Muron* (1868) recebe em 1881 da parte de *Feltz* e *Ritter* a primeira tentativa d'uma determinação rigorosa. Modernamente impulsionado por *Bouchard* a quem devemos muitas das noções positivas sobre tão interessante assumpto, é ainda muitissimo atrasado para que não nos forneça a cada passo as mais curiosas novidades.

A sua determinação em urinas normaes tão magistralmente, mas não completamente realisada por *Bouchard* (1) está porém muito longe de ser esboçada na maioria das urinas pathologicas. Porém já lhe somos devedores das mais brilhantes e proveitosas conclusões. Foi ella que nos revelou a eliminação pelos rins das toxinas bacterianas, a possibilidade de vaccinar ou reproduzir os accidentes d'uma doença, injectando urinas de individuos atacados d'essas doenças, que nos indicam um *brightismo* latente, quando a albuminuria faltava.

Foi, tentado pela importancia clinica de tão interessante assumpto que procuramos, a par dos breves ensaios sobre as leucomainas de urinas tuberculosas, determinar

(1) BOUCHARD (CHARLES) — *Leçons sur les auto-intoxications*, Paris, 1887.

o seu grau de toxicidade e a dependencia que esta mesma toxicidade possa ter com os principios alcaloidicos.

E, em ensaios de leucomainas, tem-se aproveitado mais os ensinamentos dados pela acção physiologica da urina que as analyses chimicas, sempre muito incompletas e cuja extrema difficuldade as põem fôra do alcance de acção chimica vulgar.

Assim nós, por dichotomisações successivas, procuramos separar os toxicos da urina para lhes estudar os seus effeitos isolados.

Como termo de comparação, determinamos, embora em poucas observações, o grau de toxicidade d'urinas normaes, como procuramos, por processos identicos aos usados com urinas de tuberculosos, determinar os seus principios basicos.

Em antes porém de expôr os resultados das nossas observações, vejamos que confiança nos pôde merecer um tal estudo e se, como muitos auctores crêem, a variabilidade e multiplicidade das oscillações a que está sujeita sobre varios pontos de vista a toxicidade urinaria, tornam inutil o pedido ás injectções d'urina, do menor esclarecimento.

Estas innumeras oscillações dizem respeito ao individuo que fornece a urina e ás variadas condições da experiencia.

Relativamente ás primeiras, sabemos

quanto, no proprio estado normal, são numerosas as condições que modificam a toxicidade urinaria: a especie d'individuo, a sua idade, as occupaões, trabalho physico ou intellectual, fadiga, repouso, somno ou vigilia, alimentação, etc. E se passarmos ao estado pathologico, estas mesmas condições são aggravadas pela variabilidade extrema do estado morbido, que encobre a doença para nos mostrar o doente.

Embora estas oscillações sejam reaes, não descremos de toda a physiologia porque assenta sobre medias, nem eliminamos a pathologia porque agrupa, resume e synthetisa as mais variaveis mas congeneres alterações morbidas.

Tambem o estudo da toxicidade urinaria é baseado em numerosos exemplares de que não colhemos senão uma simples media.

O que se deve pôr em duvida, diz Charrin (1), não é o methodo mas a nossa ignorancia e a impossibilidade em que estamos de fixar exactamente o determinismo d'esta especie de experiencias, de prever as circumstancias proprias a influenciar esta toxicidade urinaria. Se possuíssemos melhor o jogo d'estas circumstancias, saberíamos calcular d'antemão os resultados; desde então a nos-

(1) CHARRIN—*Les poisons de l'organisme*, op. cit., p. 108.

sa admiração deixaria d'existir; desde então deixaríamos de lançar sobre uma doutrina e uma technica, os erros de que somos os unicos responsaveis.

Relativamente ás condições de experiencia, sabemos toda a influencia que imprimem a porta de entrada, a velocidade, a pressão, a temperatura, a especie animal experimentada, a sua sensibilidade, a sua idade, etc.

Tambem fornecem-nos a explicação dos resultados negativos a que chegou *Muron*, negando a toxicidade urinaria, assim como a variabilidade do numero exprimindo a mesma toxicidade, nas experiencias de *Feltz* e *Ritter*, *Bouchard*, *Favelier*, *Mairet* e *Bosc* (1) e nas nossas proprias.

O que porém estamos habilitados a affirmar é que, em egualdade de circumstancias e de technica, a variabilidade toxica d'uma mesma urina que a nós mesmo se nos affigurava poder realisar-se em vastos limites, não representa senão uma pequena causa de erro.

A demonstração é-nos fornecida pelo exame das experiencias x-xi d'urinas normaes e xxxix, xl e xlv, xlvii d'urinas de tuberculosos (2).

(1) MAIRET *Professeur* et BOSC (*interne*). *Recherches sur la toxicité de l'urine normale et pathologique*, Paris 1891.

(2) Tabellas III, x e xii.

Quando, por circumstancias a que alludiremos, repetimos com a mesma technica, injectões da mesma urina, obtivemos sempre numeros eguaes ou muito proximos.

Na exp. x um coelho de 1^k,080 morre com injectão por kilogramma de 26^{cc} d'urina normal; repetida a injectão em um coelho de 1^k,030 (exp. xi) a morte dá-se com os mesmos symptomas apoz a introdução de 29^{cc}.

Um coelho de 1^k,700 (exp. 39) morre com 55^{cc} por kilogramma, d'um soluto contendo os productos mineraes d'uma urina de tuberculoso; um outro de 1^k,605 morre apoz a injectão de 54^{cc} do mesmo liquido, adicionado d'urêa na proporção cõtida na urina de que este soluto proveio.

Esta ultima experiencia de contraprova, demonstra-nos ao mesmo tempo a inocuidade da urêa.

A mesma urina de tuberculoso injectada a dous coelhos de 1^k,650 e 1^k,160 (exp. 46 e 47) produz-lhes respectivamente a morte nas doses 12^{cc} e 15^{cc}. (1).

Mas mais ainda: quando, como nas observações 1.^a, 3.^a, 4.^a, etc., d'urinas tuberculosas, dissociamos os seus productos em materias soluveis e insoluveis no alcool, (extra-

(1) Todas as doses toxicas serão sempre, áparte prevenção, reduzidas á dose por kilogramma.

ctos alcoolico e aquoso) notamos que a somma das doses toxicas relativas a estes dois extractos representava com pequena differença (1) a dose obtida com a injeccão em natureza da urina de que proveem.

Tambem ao pequeno numero de observações que realisamos, oppomos a concordancia e contraprova dos numeros que as representam.

Todavia a par d'estes resultados, vemos nas experiencias 33 e 34 conclusões oppostas: ao passo que com a mesma urina, a morte d'um coelho de 2^k,085 (exp. 33) se realisa apoz a injeccão de 76,7^{cc}, n'outro de 1^k,220 dá-se com 40^{cc}; mas, emquanto que, por accidente, a injeccão se realisa na experiencia 33 com uma velocidade de 4^{cc} por minuto, na experiencia 34 d'essa velocidade foi como em todas as experiencias de 16^{cc} por minuto. O decorrer da observação demonstrou-nos a veracidade da experiencia 34.

Estes resultados mostram-nos toda a variabilidade que a technica impõe a estas experiencias e a necessidade de crear um *modus faciendi* uniforme e fixo.

E' tambem de accordo com estas conclusões que exporemos um pouco minuciosamente a technica usada nos nossos trabalhos.

(1) A somma das doses toxicas d'estes productos é sempre menor que a da urina de que são originados.

d) TECHNICA.

Especie animal. — Do começo ao fim das nossas experiencias utilizamos sempre o coelho. O seu peso regulava entre 1 a 2 kilos; mais novos apresentam fraca resistencia, mais velhos resistencia exaggerada ou menor vivacidade e variedade de symptomas. Os coelhos eram sadios, vivos, preferindo-os do campo, de côr acinzentada.

Condições da experiencia animal. — Na sua maioria as experiencias eram realizadas de manhã, em antes da primeira alimentação dos coelhos, ou de noite, passadas algumas horas da ultima refeição.

Pesados em antes da experiencia, eram, depois de tudo convenientemente preparado, deitados de dorso sobre uma tabua e fixos os seus membros por nós corredios aos quatro angulos da mesma; por meio d'uma gotteira especial de zinco collocada sob o animal, recolhiam-se as urinas emittidas no curso da experiencia.

A injeção era praticada na veia marginal posterior da face dorsal das orelhas do coelho. As vantagens que esta commoda porta de entrada fornece á rapidez e limpeza da experiencia são sobejamente conhecidas, para que seja necessario fazer-lhe uma rapida apologia. Esta veia lança-se no tronco das veias auriculares que a seu turno desagua na jugular externa. Na veia, depois de rapa-

dos os pellos no seu percurso, era ousadamente introduzida a agulha de Pravaz, fixa a jusante já por uma laqueação em massa, já por uma pinça, já pelos nossos proprios dedos.

Quando esta pequena operação tinha bom exito, o que se conhece, já por se vêr a propria urina correr na veia, já porque no caso contrario se fôrma uma tumefacção de oedema, a pinça de regulamento urinario era gradualmente alargada e a urina deixada correr até á dose mortal.

Antes da introducção da agulha, eram archivadas as pulsações, respirações, temperatura, estado da pupilla e dos reflexos geraes e palpebraes e esvasiada a bexiga por pressão apropriada na região vesical. No decorrer da experiencia as alterações de todas estas funcções rapidamente anotadas e a injectção suspensa ao menor signal de terminação fatal.

Condições da urina injectada.—A urina sempre fresca, era recolhida em frascos rolhados a esmeril em que se lançava 0^{gr},5 de acido borico afim de impedir toda a fermentação; em geral a micção era realisada directamente nos proprios frascos.

A porção d'urina a injectar, muito levemente acida ou neutralisada por um soluto concentrado de soda, cujo equivalente alcalino se achava previamente determinado, era

filtrada depois de aquecimento a 36° - 38° (1) e mantida a esta temperatura no decorrer da experiencia.

Depois de varios ensaios de estudo, fixamos no seguinte meio de injeção:

Um frasco graduado da capacidade d'um litro e tubulado inferiormente foi munido d'uma rolha de 3 orificios por onde passavam *à frottement*: 1.º um thermometro mergulhando na urina, 2.º um tubo de vidro communicando com uma bomba premente, 3.º um tubo communicando com um manometro de mercurio em U. A tubuladura inferior rolhada era atravessada por um tubo de borracha na extremidade mais afastada do qual se fixava a agulha de Pravaz, d'um calibre duplo do das nossas agulhas vulgares de injeção. O tubo de borracha era apertado por uma pinça de pressão graduada.

Uma quantidade certa d'urina (300 a 500^{cc}) preparada da maneira indicada, era lançada no frasco e este deposto sobre um banho maria a fim de manter a temperatura nos limites marcados. Apertada a pinça, injectava-se ar na garrafa até ter adquirido uma pressão constante em todas as experiencias e medida pelo manometro. Alargada a pinça, deixava-se correr a porção d'urina sufficien-

(1) A filtração era feita depois do aquecimento porque, sobretudo com urinas de tuberculosos, ha pelo aquecimento e neutralisação, deposição de phosphatos.

te para bem encher o aparelho e expellir todo o ar, e em seguida mantida a pinça de modo que pela agulha se escoasse uma gota d'urina, era feita a injeccão; d'este modo obstava-se a toda a entrada d'ar nas veias.

Este meio, cujas vantagens tivemos occasião de bem avaliar, assegura uma impossibilidade de entrada d'ar, um escoamento continuo, regular, attenta a grande massa d'ar comprimido, sem sobresaltos e com a mesma velocidade em todas as experiencias: 15^{cc}. por minuto ou 0^{cc}. 25 por segundo. Mas beneficio superior resultava do automotismo d'este aparelho, para nós que, sem ajudante, e sobretudo sem pratica, nos viamos embaraçados para recolher todas as alterações symptomatologicas da injeccão e para acudir a qualquer inesperado accidente.

Particularidades da injeccão. — A injeccão era por vezes suspensa á manifestação d'algun symptoma predominante, assim como immediatamente interrompida á approximação da terminação mortal: abolição de reflexos geraes e palpebras, suspensão da respiração, contracção tonica violenta final, etc.

A gradação do frasco indicava-nos a cada passo a dose injectada. Terminada a injeccão, o coelho era rapidamente desligado, operação que por vezes era realisada no meio da experiencia, para avaliação da motilidade ou estado de abatimento. Em seguida era fei-

ta a autopsia, dirigindo mais especialmente a nossa atenção para os aparelhos cardíaco, circulatório, pulmonar, renal, hepático e intestinal. O crânio foi raramente aberto.

A dose tóxica era determinada pela gradação do reservatório e pela diferença entre o volume empregado e o final.

II

TOXICIDADE DAS URINAS NORMAES

Razão d'este estudo. a) *Escolha do typo normal*, attributos dos nossos exemplares. b) *Condições da urina*, a sua mineralisação exaggerada. c) *Dose toxica da urina normal*, os nossos resultados differem pouco dos de Bouchard. d) *Qualidades toxicas*, acção sobre os diversosapparellhos—urinas estupefacientes e convulsivantes. e) *Variações physiologicas de toxicidade*, urinas diurnas e nocturnas. f) *Causas da toxicidade urinaria*, influencia dos productos mineracs e sobretudo da potassa, as leucomainas.



CONHECENDO praticamente as modificações que a variabilidade de technica imprime a esta especie de experiencias, procuramos determinar o valor toxico das urinas normaes, que os memoraveis trabalhos de Bouchard nos fizeram conhecer.

E' pois como termo de comparação que, a par do numero indicando a toxicidade da urina de phthisicos, collocamos o que a experiencia nos forneceu para representar o valor toxico d'uma urina normal.

a) ESCOLHA DO TYPO NORMAL.

A difficuldade reside toda na obtenção

d'essa urina que, segundo *Gautrelet* (1), não deve ser considerada como tal, senão quando recolhida d'individuos sãos, bem proporcionados de talhe e peso, achando-se na idade media da vida, submettidos a um regimen tão proximo quanto possivel da ração de conservação, não fatigados por trabalho intellectual, entregando-se a um exercicio moderado, em relação com as suas forças e regimen alimentar, habitando um clima medio e finalmente ainda, recolhidas n'uma estação media (outomno ou primavera).

Muitas d'estas condições, attributos do typo physiologico ideal, são impossiveis de preencher, mas nós procuramos tanto quanto possivel cingir-nos a ellas na escolha dos nossos exemplares. Dirigimo-nos para isso aos nossos soldados da guarda municipal onde, sobretudo no esquadrão de cavallaria, se nos depararam individuos robustos, sadios, bem constituidos, sem tara hereditaria, de idade regulando entre 25 e 30 annos, sem antecedentes pessoaes morbidos, e collocados, sob o ponto de vista da alimentação e trabalho, em condições proximas das estabelecidas. Finalmente habitam o nosso clima medio e as nossas experiencias foram realizadas na primavera (março e abril).

(1) GAUTRELET (E.)—*Urines*, 1889.

b) CONDIÇÕES DA URINA.

Embora provindo d'individuos normaes ou pelo menos bem sãos, as urinas que serviram aos nossos trabalhos de toxicidade, não eram normaes sob o ponto de vista da sua composição chimica.

A alteração residia n'um excesso de substancias mineraes que talvez a alimentação do nosso soldado e ainda no caso especial, a qualidade do trabalho executado, ronda nocturna a cavallo, podem fazer explicar.

Essa mineralisação exaggerada, invertia por vezes a proporção normalmente existente, entre as materias organicas e mineraes da urina, tornando estas mais abundantes que aquellas (1).

Foi com urinas d'esta natureza que realisamos as experiencias resumidas nas tabelas I, II, III e IV, que, se não representam o verdadeiro valor da toxicidade normal, tive-

(1) Assim a urina do soldado n.º 84 continha 15^{gr},6 de sub. min. e 7^{gr},75 de sub. org. por litro; a do n.º 84 20^{gr} de sub. min. e 21 d'org., etc.

A percentagem das materias solidas era determinada pela avaliação do peso do residuo fixo a 100°, sobre banho maria. D'este peso subtraia-se o das substancias mineraes, separadas pelo methodo de Gautier. O residuo fixo era carbonisado a baixa temperatura. Desfeito por trituração em agua, separado por filtração a quente e lavado; ao residuo insolúvel de carvão, lançado sobre a capsula de platina e incinerado, juntava-se o soluto aquoso e aguas de lavagem, e tudo evaporado a banho maria e secco a 110° em estufa d'ar quente. D'este modo obtinha-se o residuo mineral sem a perda, sobretudo de chloretos, que a calcinação embora a temperatura baixa faz experimentar.—GAUTIER (A.) *Chim. biol., op. cit.*, p. 655.

ram porém a vantagem de nos fazer prever a sua rigorosa determinação, comprehender toda a importancia que as modificações physiologicas imprimem a essa mesma toxicidade e finalmente conhecer o valor dos elementos mineraes na sua explicação.

As urinas eram recolhidas nas condições já mencionadas, em periodos de 24 ou 12 horas e injectadas segundo a technica exposta (1).

c) DOSE TOXICA DA URINA NORMAL.

Obtivemos a morte immediata dos coelhos com doses variando entre 26^{cc.},5 e 124^{cc.} e uma só vez a morte *tardia* (2) com 164^{cc.}

Como vemos, os limites em que oscillam as doses toxicas obtidas, são sufficientemente vastos, para que não dissociemos e especialisemos alguns resultados.

Assim na dose maxima de 164^{cc.} um coelho morre passadas 8 horas depois da injectação; mas tambem durante a experiencia, o coelho defende-se energicamente emittindo 150^{cc.} d'urina (90^{cc.} por kilogramma) e continuando as emissões post-operatorias, em volume avultado.

(1) Vide: Capitulo anterior.

(2) MAIRET e BOSC distinguem a *toxicidade immediata* da *tardia*, aquella produzindo a morte do coelho apoz a injectação, esta passado um tempo mais ou menos longo depois d'ella.

Outro que morre immediatamente com 124^{cc.} emite 85^{cc.} (32^{cc.} por kilogramma) d'urina. A par d'estes, o coelho que morre com 26^{cc.},3 d'urina do sold. n.º 18, não emite senão 5^{cc.} e á autopsia encontra-se a bexiga com 15^{cc.}.

Além d'isso, ao passo que o volume de 24 horas, da urina que produziu a morte na dose de 164^{cc.} é de 2^l,200 o do sold. n.º 18 é de 1^l,600.

Da totalidade das nossas observações resulta para numero medio de toxicidade a dose de 79^{cc.}, necessaria e sufficiente para matar um kilogramma de coelho.

Este numero bastante elevado relativamente ao encontrado por Bouchard, 45^{cc.}, pôde ser attenuado, já pela subtracção da dose d'urina emittida durante a experiencia por um kilogramma de coelho, já pela eliminação d'alguns resultados que nos demonstraram a importancia toxica de certos principios mineraes, mas que na avaliação media da toxicidade fizeram baixar muito o seu verdadeiro valor.

E' assim que das nossas experiencias pôde resultar o numero medio de 47^{cc.}, proximo, senão egual, ao obtido por Bouchard (1).

(2) Eis resumidamente os numeros de que resultam estas medias :

Mas toda a importancia do valor toxico d'uma urina reside mais na relação entre o seu volume e a dose toxica (*urotoxias*), que na verdadeira determinação d'esta ultima (1).

Os numeros que exprimem a porção de kilogrammas que a urina de 24 horas pôde matar, variam nas nossas experiencias, entre 13,4, limite minimo e 60 limite maximo; este ultimo, representando uma toxicidade muito elevada (observ. 1) não encontrou congeneres, os outros não excederam 46.

A media resultante das nossas 8 observações é representada por 30, numero que se encontra perfeitamente dentro dos limites estabelecidos por Bouchard: 24 a 33 urotoxias por 24 horas.

Seria ainda conveniente determinar a verdadeira unidade toxica, o *coefficiente urotoxico*,

| Observ. | Doses toxicas | Doses tox. menos a urina emittida por kilogr. | Idem, com exclusão de algumas observ. |
|----------|---------------|---|---------------------------------------|
| Sold. 18 | 26,5 | 26,5 | 26,5 |
| " 44 | 119 | 107,5 | — |
| " 51 | 164 | 74 | 74 |
| " 112 | 33,5 | 33,5 | 33,5 |
| " 84 | 90 | 70 | 70 |
| " 56 | 124 | 92 | — |
| " 69 | 35 | 35 | 35 |
| " 28 | 41,3 | 41,3 | 41,3 |
| | media 79 | media 60 | media 47 |

Os numeros que exprimem a toxicidade nas 4 ultimas observações, resultam da junção das doses toxicas diurna e nocturna.

(1) BOUCHARD, *op. cit.*, p. 49.

isto é, a porção de urotoxias fabricadas por um kilogramma d'individuo, mas as condições em que fomos forçados a operar impediram-nos a realisação d'este *desideratum*.

Mairet e *Bosc* operando com urinas normaes, sobre cães e coelhos obtêm para media de toxicidade a dose de 80^{cc.}, visto que nunca produziram a morte immediata com dose inferior a 70^{cc.}, nem lhes foi necessario mais de 90^{cc.} para a vêr realisada. Tendo porém em vista a toxicidade tardia, chegam a admitir como media, o numero de 67 cent. cubicos. Não se referem ao numero d'urotoxias fabricadas pelos seus exemplares, tornando assim impossivel qualquer comparação.

d) QUALIDADES TOXICAS.

Os principaes symptommas produzidos pela injectão da dose d'urina a que acabamos de nos referir foram os seguintes:

Apparelho visual. — Um dos primeiros symptommas é a apparição d'uma *myosis* de ordinario crescente, de modo a tornar-se accentuadissima nos periodos finaes. Por vezes, porém, esta *myosis* não se produz senão tardiamente ou é intervallada de *mydriasis*; n'este caso, a urina é convulsivante e a pupilla dilatada a cada contracção mantem-se por vezes dilatada nos periodos de socego. Em geral a *myosis* é, *post-mortem*, gradualmente substituida por *mydriasis* leve. Na grande maioria dos casos sobrevem a partir do meio

da injeção uma *exophthalmia* leve, podendo porém accentuar-se sobretudo durante as grandes convulsões em que o globo ocular se torna saliente e fixo. Esta *exophthalmia* observada por Bouchard, não faz parte dos symptomas analysados por Mairét e Bosc, que a consideram de origem mecanica.

Os reflexos palpebraes mantêm-se, embora enfraquecidos, durante quasi toda a duração da experiencia, e a sua abolição é mesmo symptoma de terminação fatal. O *nystagmus* é symptoma menos frequente e final.

Apparelho circulatorio. — As alterações observadas n'este systema são muito pouco accentuadas e é exactamente a falta d'ellas que fornece um dos caracteres da toxicidade urinaria. As pulsações são geralmente, em principio, mais frequentes e mais accentuadas, o pulso arterial é nitidamente percebido na orelha cujos vasos são turgidos e quentes (1). Esta leve frequencia e sobretudo este augmento de tensão desvanecem-se gradualmente, para dar logar a um funcionamento regular do coração, cuja frequencia é levemente diminuida e cujos sons são menos audiveis. Depois da morte do coelho é por vezes ainda possivel distinguir á auscultação os movimentos do coração.

(1) CHARRIN e a maioria dos auctores conhecedores do assumpto attribuem estas modificações a um reflexo partindo do endothelio dos vasos, por onde é feita a injeção.

Por vezes, quando a urina é convulsivante, observa-se uma leve arhythmia caracterizada por intermittencias ou tachycardia exaggerada no momento das contracções (1).

Apparelho respiratorio. — E' sobre este aparelho que incidem com mais violencia os toxicos da urina e é exactamente por suspensão do seu funcionamento que mais vulgarmente se realisa a morte do coelho.

As respirações a principio augmentadas em frequencia, superficiaes, de typo costo-abdominal, tornam-se mais tarde intensamente dyspneicas, executadas em dois tempos, sopradas e gradualmente mais ruidosas e por vezes acompanhadas á auscultação de fervores intensos, reveladores dos estorvos na pequena circulação. A' *polypnea* primitiva succede-se frequentemente uma *hypopnea* crescente, intervallada de *passageiras apneas*, sobrevindo vulgarmente durante as grandes convulsões. Para o fim com a exaggeração d'estas alterações manifesta-se algumas vezes a respiração de typo Cheyne-Stokes, ao mesmo tempo que uma espuma sanguinolenta se escapa pelas narinas; os fervores são então intensos. A's ultimas respirações lentas, agonicas e ruidosas segue-se uma suspensão do funcionamento d'este aparelho, produzindo a morte do coelho.

(1) *Vide:* experiencias iv e vii.

Apparelho digestivo.—São pouco evidentes as modificações d'este systema e, áparte a leve diarrhea, sobrevindo nos periodos finaes, não observamos senão em dois casos uma salivação pouco intensa (1).

Apparelho urinario.—Injectada em doses maiores ou menores, a urina produz quasi sempre emissões d'urina, podendo attingir um volume elevado (2). A urina, embora excretada, pôde porém não ser expulsa e é assim que a bexiga á autopsia se encontra por vezes repleta e distendida por um volume consideravel de liquido (3). A quantidade d'urina emittida ou encontrada na bexiga nem sempre está em relação com a dose de urina injectada. E' assim que nas exp. II, VII e XII com as doses respectivas de 119^{cc.}, 134^{cc.} e 71^{cc.} se encontram 35, 45 e 45^{cc.} de urina excretada.

Apparelho nervoso.—Sob o ponto de vista das modificações produzidas n'este systema, as nossas observações dividem-se em dois grupos.

No primeiro, o coelho mantem-se em so-

(1) *Vide:* exp. I e III.

(2) Assim na exp. III (tabella I) em que, com a dose de 164^{cc.}, a morte do coelho se realisa apóz 8 horas da experiencia, são emittidos durante a operação 150^{cc.} e quantidade talvez maior, no periodo mediando entre a terminação d'esta e a morte.

(3) Na exp. IX (tabella III) a bexiga d'um coelho tendo succumbido á dose de 110^{cc.} d'urina encontra-se distendida por 50^{cc.} d'urina.

cego durante toda a duração da experiencia, com os seus reflexos conservados, mas levemente diminuidos. Para o fim da operação o animal cae em estado comatoso, com fraqueza de reflexos e ligeira paresia dos membros que, quando o coelho é desprendido, se conservam em cruz. Este estado, por vezes demorado e profundo, acompanhado de diminuição e finalmente quasi abolição de reflexos geraes e palpebraes termina por uma contracção tonica mais ou menos violenta, e suspensão da respiração.

No segundo o coelho ou é desde o começo agitado ou esta agitação sobrevem, apóz um periodo de socego. Os reflexos exaltam-se e, expontanea ou provocadamente, sobrevêm contracções clonicas, seguidas de violentas convulsões tonicas generalisadas e acompanhadas de trismus, opisthotonos, tremor muscular, mydriasis mais ou menos accentuada, por vezes apnea e pulsações cardiacas tumultuarias. Com a ultima convulsão sobrevem em geral a morte.

Este caracter convulsivante d'algumas das urinas que ensaiamos e que Bouchard raras vezes encontrou, parece-nos dever residir já n'um excesso de materias mineraes convulsivantes, já no predominio da qualidade toxica da urina de noite que em opposição ás urinas de dia vimos serem sempre excitantes em alto grau.

Calorificação. — A urina produz systhemathicamente uma diminuição da temperatura, oscillando entre 0,8 e 3,2 e cuja avaliação media determinamos ser de 1º,7. Esta hypothermia, que, como Bouchard provou, reside n'uma propriedade hypothermisante da urina e não na injeção d'um liquido frio, representa nas nossas experiencias, muito aproximadamente o verdadeiro valor da diminuição de temperatura, produzida pela injeção d'urina pois que ella era aquecida a 37º, temperatura proxima da normal do coelho.

Autopsia. — Esta, executada immediatamente apòz a morte, revela-nos as seguintes principaes alterações:

O coração contrahindo-se ainda, era sempre dilatado, as suas cavidades cheias de coagulos e por vezes sangue fluido. O systema vascular repleto, o sangue vermelho, e no coração, ao passo que os coagulos que enchiam o ventriculo direito eram escuros, os que occupavam o ventriculo esquerdo eram muitas vezes vermelho lacre (1).

Este phenomeno junto á côr vermelha do sangue é indicio d'um estorvo á nutrição — suspensão das trocas entre os tecidos e o sangue.

(1) E' esta differença frisante na coloração dos coagulos, que exprimimos, nas tabellas resumindo estas experiencias, por «coagulos diversamente córados».

Quando, terminadas as pulsações cardiacas, o coração era retirado do thorax, continuava a contrahir-se, por vezes espontaneamente (indício d'uma inibição), sempre por excitação electrica ou mecanica das suas fibras.

Os *pulmões* mais ou menos congestionados, por vezes com pontuações hemorrhagicas, indicavam bem a rudeza do ataque que experimentaram; ao côrte apresentavam-se muito espumosos, embebidos de liquido, a trachea e bronchios por vezes cheios de espuma mais ou menos sanguinolenta.

A congestão do pulmão, sempre evidente, varia na sua coloração, do vermelho escuro vinoso á coloração rosada viva, com manchas vermelhas (1); este ultimo estado coincide com o que designamos por suspensão das trocas entre os tecidos e o sangue.

Na *cavidade abdominal* as alterações são menos evidentes.

E' para notar a repleção sanguinea dos vasos *cœliacos* e *mesentericos*, a conservação e por vezes exaggeração dos movimentos peristalticos do intestino e estomago, que apresentam o seu aspecto normal, áparte uma infiltração aquosa mais evidente n'aquelle, no caso de ser grande a porção de

(1) Esta differença de coloração é resumida nas tabelas, por congestão venosa e congestão arterial.

liquido injectado. Os rins são pouco congestionados. Bexiga e ureteres sem alterações.

Nos raros casos em que abrimos a *caixa craneana*, deparou-se-nos uma congestão meningeia, leve na convexidade e mais accentuada na base do cerebro. Este não manifesta modificações sensíveis, exceptuando um leve estado congestivo das camadas mais superficiaes da base.

e) VARIAÇÕES PHYSIOLOGICAS DE TOXICIDADE.

São já conhecidas em esboço, mercê dos trabalhos de Bouchard, as modificações que imprimem á toxicidade urinaria a epocha da excreção d'urina, as condições d'alimentação, trabalho physico ou intellectual do individuo que a fornece, a sua permanencia no campo e o seu estado de fadiga ou repouso.

Aproveitando os mesmos exemplares, procuramos determinar o valor toxico das suas urinas diurnas e nocturnas.

E apesar do trabalho de ronda durante 4 horas da noite, executado porém em condições de socego, vimos, excepto n'uma experiencia (1) manter-se a distincção nitida entre a urina de dia e urina de noite, distincção que Bouchard foi o primeiro a revelar-nos.

(1) Vide: Tabella III, Obs. 7.^a, Exp.^{as} VIII IX.

As urinas sobre que recaiu esta serie de experiencias foram recolhidas nas mesmas condições das anteriores, as de dia das 6 horas da manhã ás 9 horas da noite (15 horas de vigilia), as de noite das 9 horas da noite ás 6 da manhã, representando por consequencia 9 horas de repouso, interrompido como já dissemos pelo serviço de 4 horas de ronda, a que está sujeito todo o esquadrão de cavallaria.

Da media das nossas 3 observações resulta que, enquanto que a dose toxica da urina de dia é representada por 38,2, a de noite attinge 86,6—isto é a urina de dia é 2,05 vezes mais toxica que a urina de noite, e sendo a de dia representada por 1 a de noite sel-o-ha por 0,44 (1).

(1) As nossas observações (Exp.^{as} vi, vii, x a xiv) forneceram-nos os seguintes numeros:

| Observ. | Urina de dia | | Urina de noite | |
|----------|--------------|---------|----------------|---------|
| | Dose toxica | Urotox. | Dose toxica | Urotox. |
| Sold. 84 | 59,6 | 13,4 | 134 | 8,8 |
| » 69 | 26 | 28 | 71 | 6,4 |
| » 28 | 29 | 22,4 | 54,8 | 14,2 |

med. 38,2 med. 21,26 med. 86,6 med. 9,8

Se em 15 horas de vigilia o individuo fornece em media 21,26 urot. n'uma hora fornecerá $\frac{21,26}{15} = 1,41$ pelo mesmo calculo uma hora de repouso fornecerá com que matar $\frac{9,8}{9} = 1,09$ kilogr. de materia viva. A relação entre estes dois resultados é $\frac{1,41}{1,09} = \frac{1}{0,77}$

Comparando o numero d'urotoxias diurnas, com o das nocturnas, exactamente como fizemos para as urinas de 24 horas, obtemos outros resultados não menos interessantes (vêr a nota anterior).

Ao passo que em 15 horas de vigilia os nossos soldados em experiencia, fornecem com que matar 21,26 kilogr. de materia viva, em 6 horas de repouso fabricam veneno para 9,8 kilogr. (1). Por consequencia em egualdade de tempo, uma hora, o homem matará de dia 1,41 kilogr., e de noite 1,09 kilogr., numeros que estão entre si na relação de 1: 0,77 (2).

A differença entre as urinas de dia e de noite não reside simplesmente no valor diverso da sua toxicidade, mas ainda na qualidade d'essa toxicidade.

Essa differença manifesta-se na symptomatologia do systema nervoso e no funcionamento do apparelho urinario.

(1) Os numeros obtidos por Bouchard são de 31 urot. para o dia e 8 para a noite, mas tambem divide o dia de 24 horas em 16 horas de vigilia e 8 de repouso.

(2) A relação obtida por Bouchard é de 1:0,85, porém este numero resulta d'uma unica observação; tambem em egualdade de circumstancias vemos (Exp.^{as} xi e xii, Obs. 8.^a) o numero d'urotoxias da unidade de tempo attingir no periodo diurno $\frac{28}{15} = 1,86$ e no nocturno $\frac{6,4}{9} = 0,71$ e a sua relação ser expressa por $\frac{0,71}{1,86} = 0,88$, numero ainda inferior ao obtido por Bouchard.—BOUCHARD *op. cit.*, p. 47.

Ao passo que as *urinas de dia* produzem a *narcose*, as do *somno* originam *convulsões* (1).

A narcose produzida pelas urinas de dia é completa: desde o começo da injeção o coelho mantem-se em socego, os seus reflexos geraes enfraquecem, porém não ha paralysisa; sómente a morte pode sobrevir apóz uma fraca contracção tónica, caracterizada por um movimento geral de extensão e tremor muscular passageiros. Esta distincção nitida vimol-a ainda persistir na observação 7.^a (Tab III), onde se não realisou ou antes se inverteu o valor da toxicidade,, a urina de dia sendo menos toxica que a de noite (vêr a nota seguinte). As convulsões produzidas pela urina de noite são nitidas e accentuadas: o coelho, agitado desde o começo da experiencia, é bem depressa convulsionado por contracções clonicas apóz as quaes se seguem violentas contracções tónicas generalisadas pondo fim, com a suspensão respiratoria, á vida do coelho.

Além d'isto, a urina de noite é mais *diuretica* e esta conclusão não formulada por

(1) Na experiencia X (Obs. 8.^a, Tab. III) esta distincção não se mantem senão parcialmente. A urina de dia é convulsivante, mas termina a sua acção por um estado comatoso completo, a urina de noite é violentamente convulsivante; e assim a differença não existente na qualidade dos symptomas, realisa-se na sua intensidade.

Bouchard, parece ser evidente nas nossas observações (1).

A urina de noite sendo duas a tres vezes mais diuretica, contem tambem maior proporção d'urêa e materiaes organicos dissolvidos.

f) CAUSAS DA TOXICIDADE URINARIA.

Depois que Bouchard nos demonstrou a variabilidade dos toxicos da urina, e inutilizou as numerosas theorias da uremia que queriam attribuir todos os symptomas a uma unica substancia e a um só mecanismo, restava-nos simplesmente procurar entre os variados compostos urinarios, aquelles que originam a multiplicidade de symptomas a que assistimos.

Não procuramos determinál-os, reservando antes para a urina de tuberculosos essa

(1) Eis a par das doses toxicas a porção d'urina emitida por kilogramma :

| | Urina da die | | Urina de noite | |
|--------|--------------|-----------|----------------|-----------|
| | D. tox. | Ur. emit. | D. tox. | Ur. emit. |
| N.º 84 | 59,6 | 11 | 154 | 33 |
| » 69 | 26 | 0 | 71 | 27 |
| » 28 | 29 | 0 | 34,8 | 16 |
| » 56 | 145 | 29 | 110 | 44 |

Esta differença na diurese parece bem ser devida á qualidade da urina, pois que, se nas trez primeiras observações se póde pensar n'uma relação entre a dose d'urina injectada e a emittida pelo coelho, na quarta vemos que a urina de dia, injectada em maior volume, produz uma diurese muito menor que a urina de noite, tendo produzido a morte sob dose menor.

tentativa. N'estas circumstancias resumiremos os nossos actuaes conhecimentos sobre tão curioso assumpto.

Esses principios, caracterisados mais pelas suas propriedades physiologicas do que chimicas, são, segundo Bouchard, em numero de sete (1).

1.^o *Uma substancia diuretica*. — As conclusões de Bouchard, as experiencias de Mairret e Bosc, e as que realisamos com urinas de tuberculosos, indicam a *urêa* como principal, senão unica, productora d'este phenomeno.

2.^o *Uma substancia narcotica*, organica, solúvel no alcool, não se fixando sobre o carvão e distincta da urêa, a sua natureza é indeterminada. As nossas experiencias sobre *leucomainas* (2) podem fazer residir em um d'estes compostos, esta propriedade.

3.^o *Uma outra sialogenea*, egualmente organica, solúvel no alcool, não se fixando no carvão, distincta da urêa e da precedente; esta substancia «cuja presença, diz Bouchard, não poderá suspeitar-se apóz a injecção de urina em natureza», visto que não manifesta a sua acção senão depois de eliminados alguns toxicos urinaes, revelou-se-nos, sob a sua symptomatologia especial, em dois casos (Exp.^{as} I e III); e se em um, (III) a uri-

(1) BOUCHARD, *op. cit.*, p. 62.

(2) *Vide* capitulo: *leucomainas da urina normal*

na injectada foi em grande volume, no outro a morte realisou-se com dose minima. Certamente a sua formação variavel na economia dá-nos a razão d'esta discordancia, como do pequeno numero de observações em que é presenciada. Sobre a sua natureza ainda desconhecida (1), vejam-se os capitulos sobre as leucomainas urinarias.

4.^o *Uma substancia myotica*, fixa, organica, retendo-se no carvão e parecendo ser distincta da materia convulsivante organica, pois que são dissociaveis os effeitos physiologicos produzidos por uma por outra. Ao passo que a urina contrae a pupilla desde as primeiras doses e só convulsiona o resto dos musculos em doses elevadas, a urina convulsivante, produz contracções primitivas e uma myosis que se accentua lentamente. A esta differença podemos ainda juntar a que nos foi dado observar: é que, durante as grandes convulsões, a pupilla até ahi contrahida, dilata-se mais ou menos accentuadamente; logo, a substancia que contrae os musculos não é a que convulsiona o musculo iriano.

5.^o *Uma outra hypothermisante*, fixa, organica, insolúvel no alcool, retida pelo carvão e de natureza indeterminada (2).

(1) Gautrelet, *op cit.*, diz que poderá provavelmente ser o sulcyanato d'ammoniac.

(2) Segundo GAUTRELET esta propriedade hypothermisante da urina, residiria nos derivados do phenol e cresol.

6.º *Uma substancia convulsivante organica*, fixa, retida pelo carvão e insolúvel no alcool; parece pertencer ás materias córantes. Existe em maior abundancia nas urinas de noite o que está d'accordo com os nossos resultados.

7.º *Uma outra convulsivante mineral, a potassa*.—A propriedade convulsivante que nós notamos na totalidade das urinas de noite, em uma de dia e em algumas das de 24 horas reside em grande parte na potassa que do-seamos na maioria das urinas injectadas (1).

(1) O methodo empregado para a dosagem da potassa e soda foi, com leves modificações, o designado por *determinação indirecta*. 50^{cc}. d'urina são precipitados pela mistura de baryta e chloreto de baryo, filtrados, lavados e seccos a banho-maria em capsula de platina, depois de adicionados azotato d'ammoniaco. O residuo é deflagrado sobre um bico de Bunzen, dissolvido em agua quente e precipitado pelo carbonato de ammoniaco; filtra-se e o liquido filtrado, acidulado por HCl é posto a evaporar e depois secco com precaução até á expulsão dos saes ammoniacaes. Este novo residuo dissolvido, é tratado por algumas gottas de ammonia e carbonato de ammonia, filtrado, e o liquido resultante evaporado e secco. Retoma-se por agua quente e filtra-se obtendo-se assim um novo liquido, que é recebido em capsula de platina tarada. O seu peso depois de evaporado a banho-maria e secco a 110º representa a mistura de toda a potassa e soda no estado de chloretos. Sobre um volume determinado d'este residuo, depois de dissolvido e filtrado, doseia-se rigorosamente o chloro pelo methodo de Mohr, e representando por P a mistura dos KCl e NaCl e por p peso do chloro o seguinte calculo $[(p \times 2,103) - P] + 5,6288 = \text{NaCl}$, fornecer-nos-ha o peso do NaCl contido na mistura, logo o da potassa e soda será :

$$\begin{aligned} \text{K}^2\text{O} &= (\text{P} - \text{NaCl}) \times 0,6317 \times 20 \\ \text{Na}^2\text{O} &= \text{NaCl} \times 0,5302 \times 20 \end{aligned}$$

MAC MUNN (C. A.)—*Outlines of the clinical chemistry of urine*. London, 1889, p. 138 e GAUTIER, *Chim. biol.*, op. cit., p. 680.

E' esta a impressão que resalta da comparação entre a proporção de potassa por litro d'urina de 24 horas e a dose d'urina injectada (1).

Tambem é esta a unica relação; a comparação já das porções de potassa existentes na dose injectada, com esta mesma dose, já mesmo da proporção de potassa contida por litro d'urina de dia ou de noite com as respectivas doses toxicas não nos revela pela sua variabilidade o menor interesse.

E' mesmo d'esta dissimilhança, e sobretudo das relações entre a symptomatologia da injeção d'urinas de dia e de noite e as respectivas proporções de potassa que nasce a convicção de que a propriedade convulsivante da urina e mais ainda os outros phenomenos reveladores da toxicidade urinaria não residem simplesmente na potassa, como os trabalhos de *Feltz* e *Rilter* o poderiam fazer crêr.

(1) Observações por ordem decrescente de potassa :

| Observ. | K ² O por litro | Dose injectada |
|----------|----------------------------|----------------|
| Sold. 18 | 3,83 gr. | 26,5 cc. |
| » 112 | 3,12 » | 33,5 » |
| » 69 | 3,12 » | 35 » |
| » 56 | 2,02 » | 124 » (92) |
| » 28 | 1,37 » | 41,3 » |
| » 51 | 0,73 » | 164 » (74) |
| » 44 | 0,44 » | 119 » |

Os numeros entre-parenthesis, representam a dose injectada, deduzida a urina emittida por kilogramma.

Os caracteres anatomicos encontrados por nós á autopsia, os resultados fornecidos pela injeccão de potassa realizados por varios auctores, são contrarios á comparação da urina, sob o ponto de vista toxico, com uma solução de potassa.

A venenosidade das materias córantes da urina é bem estabelecida por *Bouchard* e *Mairret* e *Bosc* (1), a das materias extractivas por *M.^{me} Eliacheff*, a das leucomainas, embora em muito menor grau, parece-nos dever intervir na explicação d'alguns symptomas e na causa da toxicidade urinaria.

A urina normal em que observamos maior toxicidade era tambem a que continha maior porção de leucomainas. As urinas de dia, mais toxicas que as de noite, são tambem mais ricas em principios alcaloidicos (2).

A proposito das urinas tuberculosas, e no capitulo das leucomainas urinarias referir-nos-hemos mais detidamente ao seu valor toxico.

Entre os principios toxicos mencionados por *Bouchard* não encontramos indicação

(1) *MAIRET* e *BOSC*, *op. cit.*, p. 82 e seguintes. attribue mesmo ás materias córantes a «causa essencial da toxicidade da urina.»

(2) A urina mais toxica (Exp. x) continha 40 miligrammas de leucomainas (determinação relativa, avaliada segundo o processo indicado a p. 117) numero maximo nas urinas normaes que analysamos. *Vide*: Exp.^{as} x, xii e xiii-xvi.

dos que produzem as importantissimas alterações pulmonares e as não menos curiosas modificações circulatorias. Aquellas são attribuidas por Mairét e Bosc, aos saes e á agua, estas aos saes de sodio. Voltaremos a este assumpto.

As tabellas seguintes resumem as observações a que procedemos e de que extrahimos a maioria dos resultados enunciados.

116

Tabellas

Resumo das observações de toxicidade d'urinas normaes

TABELLA I (Resumo das observações)

| OBSERVAÇÃO 1. ^a Soldado n.º 48 (cav.) EXPERIENCIA I | | |
|--|---|--|
| Volume d'urina emittida | 1,600 l. | |
| Peso do coelho | 2,075 k. | |
| Dose injectada por k. ^{ma} ; urotoxias | 26,5 cc. — 60 | |
| Densidade | 1,0215 | |
| Porções contidas na dose injectada | Total das materias dissolvidas | 1,372 gr. |
| | Substancias organicas | 0,789 » |
| | Substancias mineraes | 0,583 » |
| | Choloretos | 0,392 » |
| | Potassa | 0,126 » |
| | Soda | 0,166 » |
| | Leucomainas | 0,0001 » |
| Leucomainas por 1000 | 0,004 » | |
| Modificações produzidas no | Apparelho visual | Myosis, exorbitismo e abolição dos reflexos palpebraes. |
| | Apparelho circulatorio | Augmento da tensão vascular, diminuição e enfraquecimento final das pulsações. |
| | Apparelho respiratorio | Augmento da superficialidade respiratoria, polypnea. Dyspnea e hypopnea finaes intensas. Respiração ruidosa, suspensão e morte. |
| | Apparelho digestivo | Ligeira salivação e defecacção finaes. |
| | Apparelho urinario | Micção de 5 cc. d'urina. |
| | Apparelho nervoso | Agitação, contracções tonicas sempre crescentes, tornando-se violentas, com opisthotonos e tremor muscular. Morte após uma ultima, mais violenta, com suspensão da respiração. |
| Calorificação | — 1 ^o ,5 | |
| Autopsia | Congestão pulmonar, suspensão das pulsações, coração em diastole inexcitavel, cheio de sangue fluido. Congestão renal. Bexiga com 15 cc. d'urina. | |

de toxicidade d'urinas normaes)

| OBSERVAÇÃO 2. ^a Soldado n.º 44 (cav.) EXPERIENCIA II | OBSERVAÇÃO 3. ^a Soldado n.º 51 (cav.) EXPERIENCIA III |
|--|--|
| 2,200 l. | 2,200 l. |
| 2,835 k. | 2,250 k. |
| 119 cc. — 18,5 | 164 cc. — 13,4 |
| 1,0155 | 1,0213 |
| 4,962 gr. | 6,428 gr. |
| 2,785 » | 3,722 » |
| 2,177 » | 2,706 » |
| 1,689 » | 2,050 » |
| 0,053 » | 0,121 » |
| 1,035 » | 1,028 » |
| 0,0019 » | — |
| 0,016 » | — |
| Myosis pouco accentuada, enfraquecimento e finalmente abolição muito tardia dos reflexos. | Myosis: exorbitismo leve. Enfraquecimento final dos reflexos palpebraes. |
| Enfraquecimento final, com intermitencias respiratorias. Frequencia conservada. | Sem alterações sensiveis. |
| Augmento do numero e superficialidade das respirações. Dyspnea, respiração retardada, ruidosa, thoraco-abdominal e finalmente estertorosa e intermittente. Morte. | Polypnea demorada. Olygopnea tardia com respirações superficiaes, sopradas. Dyspnea crescente, respiração de tipo Cheyne-Stockes. |
| Ligeira diarrhea. | Leve diarrhea e salivação. |
| Ligeira micção. | Emissão de 150cc. d'urina (não contando com a emittida depois). |
| Socego. Estado comatoso, conservação e nunca exaltação dos reflexos.; diminuição e abolição muito tardias. Morte após violenta contracção tónica generalizada, com tremor e trismus. | Socego. Leves abalos generalizados, repetindo-se e augmentando d'intensidade. Enfraquecimento dos reflexos. Estado comatoso post-operatorio. |
| — 2º | — 3º, 2 |
| Congestão pulmonar, conservação das pulsações cardiacas, coração em diastole cheio de sangue fluido escuro. Alterações visceraes communs. Bexiga com 35 cc. de urina. | A morte do coelho só se realiza após 8 horas da experiencia, terminada a qual ha estado comatoso, quasi abolição de reflexos geraes e palpebraes. Respiração de Cheyne-Stockes, morte em attitudo soccagada. |

TABELLA II (Resumo das observações)

| | | OBSERVAÇÃO 4. ^a Soldado n.º 112 (inf.) EXPERIÊNCIA IV | OBSERVAÇÃO 5. ^a Soldado n.º 56 (cav.) Urina de noite EXPERIÊNCIA V |
|---------------------------------------|-------------------|---|---|
| V. | | 1 550 l. | 480 cc. |
| P. | | 2,220 k. | 1,550 k. |
| K. ^{ma} e U. | | 33,5 cc. — 46,2 | 20,6 cc. — 23,3 |
| D. | | 1,0183 | 1,0255 |
| Porções contidas na dose injectada | T. dis. | 1,11 gr. | 0,870 gr. |
| | S. org. | 0,611 » | 0,463 » |
| | S. min. | 0,499 » | 0,407 » |
| | NaCl | 0,350 » | 0,261 » |
| | K ₂ O | 0,104 » | — |
| | Na ₂ O | 0,156 » | — |
| L. | | 0,00053 » | — |
| L. por 1000 | | 0,016 » | — |
| Modificações produzidas os | Ap. vis. | Mydriasis no momento das grandes convulsões, exophthalmia exaggerada Myosis tardia, abolição final dos reflexos. | Exophthalmia precoce. Myosis mais accentuada <i>post-mortem</i> . Abolição final dos reflexos. |
| | Ap. circ. | As pulsações a principio não alteradas, tornam-se fracas, diminuidas em numero, levemente intermitentes, e imperceptíveis para o fim. | As pulsações sensíveis, á parte o enfraquecimento final que as tornava indistinctas. |
| | Ap. resp. | Polypnea primitiva. Dyspnea sempre crescente. Respiração ruidosa, gradualmente difficultada, intermitente, parando durante as grandes convulsões. Respiração de Cheyne-Stockes; abolição; morte. | Desde o começo respiração diminuida, suspendendo-se durante as contracções, tornando-se progressivamente dyspneica, ruidosa, ralentada e estertorosa; suspensão. |
| | Ap. dig. | O | O |
| | Ap. urin. | O | O |
| | Ap. nerv. | Socego primitivo. Violentissimas contracções clonicas e tonicas, generalisadas, cada vez mais accentuadas, com suspensão da respiração e intermittença cardiaca. Após uma mais violenta suspende-se a respiração. | Contracções clonicas desde as primeiras doses. Contracções tonicas violentas, após as quaes um estado comatoso, com abolição dos reflexos, terminando pela morte do coelho. |
| | Calorif. | — 1º | — 0º,8 |
| Autop. | | Coração parado em diastole, cavidades cheias de sangue, diversamente corado. Muito excitavel quando separado do thorax, contracções tumultuarias. Bexiga com 10 cc. d'urina. | Conservação das pulsações do coração, parando em diastole; cavidades cheias de coagulos diversamente corados. Congestão pulmonar arterial. Bexiga contraida. |

de toxicidade de urinas normaes)

OBSERVAÇÃO 6.^a

Soldado n.º 84 (cav.)

Urina de dia
EXPERIENCIA VI

Urina de noite
EXPERIENCIA VII

800 cc.

1,180 l.

1,815 k.

1,385 k.

59,6 cc. — 13,4

134 cc. — 8,8

1,0213

1,0162

2,025 gr.

3,128 gr.

0,822 »

1,038 »

1,203 »

1,090 »

0,894 »

—

—

—

—

—

—

—

—

—

Myosis sempre crescente. Conservação dos reflexos até perto da dose final. Exorbitismo *prae-mortem*.

Myosis primitiva. Leve exorbitismo. Conservação, até perto da dose final, dos reflexos.

Pulsações não alteradas, tornando-se indistintas no momento das contracções.

Pulsações sem alteração, tumultuarias no momento das contracções, audíveis mesmo *post-mortem*.

Polypnea leve. Augmento da superficialidade respiratoria. Dyspnea sempre crescente; hypopnea intensa, respiração estertorosa, ruidosa; abolição e morte.

Augmento da superficialidade e frequência respiratorias. As respirações tornam-se sopradas, dyspneicas e sempre hyperpneicas. Para o fim intermittentes, suspendem-se com a ultima convulsão

O

O

Emissão final de 2^{as}.

Emissão de 8 cc. d'urina com a contracção final.

Socego. Alguns abalos finaes, seguidos d'uma violenta contracção tónica, com opisthotonos e tremor muscular. Conservação dos reflexos até perto da dose mortal.

Socego e estado comatoso primitivos. A partir do meio da injeção, exaggeração dos reflexos geraes mas socego ainda. A' dose mortal duas unicas convulsões, a ultima muito violenta, terminando pela morte.

— 1^o,5

— 2^o

Coração contraindo-se ainda, em diastole, cheio de coagulos diversamente colorados. Congestão pulmonar arterial. Bexiga com 20 cc. d'urina.

Persistencia demorada das contracções cardiacas. Para em diastole com coagulos. Separado do thorax conserva a excitabilidade. Leve congestão pulmonar. Bexiga e ureteres distendidos por 45 cc. de urina.

TABELLA III (Resumo das observações)

| | | OBSERVAÇÃO 7. ^a Soldado n.º 56 (civ.) | |
|------------------------------------|-------------------|--|--|
| | | Urina de dia EXPERIENCIA VIII | Urina de noite EXPERIENCIA IX |
| V. | | 630 cc. | 710 cc. |
| P. | | 1,170 k. | 1,350 k. |
| K. ^{ma} e U. | | 145 cc. — 4,3 | 110, cc. — 6,5 |
| D. | | 1,0223 | 1,0173 |
| Porções contidas na dose injectada | T. dis. | 6,769 gr. | 3,69 gr. |
| | S. org. | 3,71 » | 1,79 » |
| | S. min. | 3,059 » | 1,9 » |
| | NaCl | — | — |
| | K ² O | 0,275 » | 0,233 » |
| | Na ² O | 1,120 » | 0,72 » |
| L. | | — | — |
| L. por 1000 | | — | — |
| Modificações produzidas nos: | Ap. vis. | Myosis primitiva e sempre crescente. Exorbitismo leve, conservação dos reflexos até final. | Myosis pouco accentuada. Enfraquecimento e abolição final dos reflexos. |
| | Ap. circ. | As pulsações conservam-se do principio ao fim da experiencia sem alterações sensiveis, à parte a diminuição-final. | Pulsações augmentadas, bem timbradas, inaudiveis ou sómente sob a fórma de fremito no momento das contracções. Enfraquecimento. |
| | Ap. resp. | Leve hypopnea, mais tarde dyspnea sempre crescente, respiração soprada, intermitente, thoraco-abdominal, ruidosa, com espuma sanguinolenta pelas narinas. Suspensão; morte. | Polypnea demorada, superficialidade dos movimentos. Dyspnea, respiração muito soprada, sempre polypneica, pouco e pouco intermitente, ruidosa, lenta e suspendendo-se. |
| | Ap. dig. | Ligeira diarrhea. | Leve diarrhea. |
| | Ap. urin. | O | O |
| | Ap. nerv. | Socego. Conservação dos reflexos até perto da dose final, à aproximação da qual sobreveem leve agitação seguida d'uma fraca contracção tónica. | Socego primitivo. Contracções cada vez mais repetidas, violentas, com opisthotonos, tremor, suspensão da respiração. Morte apoz uma ultima contracção. |
| | Calorif. | — 1º,5 | — 2º |
| Autop. | | Conservação demorada das pulsações. Coração em diastole cheio de coagulos diversamente côrados, excitavel. Congestão pulmonar, pontuado hemorrhagico. Trachea espumosa. Bexiga com 35 cc. d'urina. | Conservação das pulsações. Coração em diastole cheio de coagulos. Pontuação hemorrhagica e congestão pulmonar. Trachea espumosa. Bexiga com 60 cc. d'urina. |

de toxicidade de urinas normaes)

OBSERVAÇÃO 8.^a

Soldado n.º 69 (cav.)

| Urina de dia EXPERIENCIA X | Repetição da urina de dia EXPERIENCIA XI | Urina de noite EXPERIENCIA XII |
|---|--|---|
| 750 cc. | 750 cc. | 460 cc. |
| 1,080 k. | 1,030 k. | 1,680 k. |
| 26 cc. — 28 | 29 cc. — 23,8 | 71 cc. — 6,4 |
| 1,0193 | 0,193 | 1,0275 |
| 0,858 gr. | 0,951 gr. | 4,018 gr. |
| 0,360 » | 0,402 » | 2,4 » |
| 0,492 » | 0,549 » | 1,618 » |
| — | — | — |
| 0,076 » | 0,084 » | 0,245 » |
| 0,159 » | 0,178 » | 0,472 » |
| 0,00104 » | 0,00116 » | 0,00227 » |
| 0,040 » | 0,040 » | 0,032 » |
| Exorbitismo precoce, myosistardia, com abolição dos reflexos. | Os mesmos symptomas. Myosis mais pronunciada. | Myosis primitiva, accentuada. Diminuição dos reflexos palpebraes. |
| As pulsações conservam-se inalteradas, á parte o enfraquecimento final. | As mesmas alterações. | Leve e passageira tachycardia. Diminuição progressiva na intensidade e numero das pulsações. |
| Polypnea passageira, dyspnea sempre crescente. Respiração lenta, estertorosa, dificultada, intermitente. Suspensão. | Os mesmos symptomas. Dyspnea muito intensa. | Polypnea primitiva. A respiração difficulta-se, rallenta-se, toma o typo costo-abdominal. Dyspnea e hypopnea crescentes. Suspensão. |
| O | O | Leve diarrhea. |
| O | O | Emissão d'alguns cc. de urina. |
| Socego primitivo seguido de contrações clonicas violentas após as quaes estado comatoso com abolição dos reflexos. | A um estado clonico segue-se um estado comatoso despertado por leves abalos. | Agitação desde o começo, contrações clonicas. Reflexos conservados. Violenta contração tónica generalizada com opisthotonos, trismus e tremor muscular. |
| — 2. ^o | — 2. ^o | — 2. ^o |
| Coração como de costume. Trachea levemente espumosa. Bexiga vazia. | As mesmas alterações. | Coração com os movimentos do costume. Cavidades cheias de coagulos diversamente córados. Congestão pulmonar arterial, Bexiga com 45 cc. d'urina. |

TABELLA IV
(Resumo das observações de toxicidade d'urinas normaes)

| OBSERVAÇÃO 9. ^a <i>Soldado n.º 28 (cav.)</i> | | |
|--|----------------------------------|--|
| | Urina de dia EXPERIENCIA XIII | Urina de noite EXPERIENCIA XIV |
| V. | 650 cc. | 780 cc. |
| P. | 1,100 k. | 1,240 k. |
| K. ^{ma} e U. | 29 cc. — 22,4 | 54,8 cc. — 14,2 |
| D. | 1,0207 | 1,0207 |
| Porções contidas na dose injectada | T. dis. | — |
| | S. org. | — |
| | S. min. | — |
| | NaCl | — |
| | K ₂ O | 0,07 gr. |
| | Na ₂ O | 0,229 » |
| | L. | 0,00092 » |
| L. por 1000 | 0,032 » | 0,026 » |
| Modificações produzidas no | Ap. vis. | Myosis <i>post-mortem</i> . Exophthalmia pronunciada, Abolição quasi total dos reflexos. |
| | Ap. circ. | Diminuição no numero das pulsações que se tornam progressivamente mais fracas, quasi imperceptíveis e com ligeira arrhythmia. |
| | Ap. resp. | Polypnea e dyspnea sempre crescentes. A respiração torna-se lenta, ruidosa, de typo costal e para o fim muito espaçada, de inspiração ampla, acompanhada d'um som estridulo; suspensão; morte. |
| | Ap. dig. | O |
| | Ap. urin. | O |
| | Ap. nerv. | Secego durante quasi toda a experiencia. Reflexos conservados. Estado comatoso completo, coincidindo com a ultima phase respiratoria e em que são abolidos todos os reflexos. |
| | Calorif. | — 1º |
| | Autop. | Conservação muito demorada das contrações cardiacas tumultuarias. Pára em diastole, cavidades cheias de coagulos diversamente corados. Pequena congestão pulmonar arterial. |
| | | Myosis primitiva, exorbitismo, conservação dos reflexos palpebraes até perto da dose final. |
| | | As pulsações cardiacas sem alteração no começo da experiencia tornam-se indistinctas para o fim e tumultuarias durante as contrações. |
| | | Leve polypnea com irregularidade e superficialidade respiratorias. A respiração final é lenta, soprada, intervallada e irregular; suspensão. |
| | | Leve defecação. |
| | | O |
| | | Contrações clonicas a partir do meio da imjecção, seguidas de contrações tonicis violentas, com tremor muscular e fremito cardiaco; pronunciada contração final. Morte. |
| | | — 1º,3 |
| | | Pequena congestão pulmonar arterial. Conservação das pulsações. Coração pouco excitavel, ventriculo esquerdo pouco dilatado. Bexiga com 20 cc. d'urina. |

III

TOXICIDADE D'URINAS DE TUBERCULOSOS

- a) *Caracteres dos doentes e das urinas ensaiadas:* dados clinicos fornecidos pelos doentes observados, condições d'observação, caracteres da urina. b) *Dose toxica:* media da toxicidade, comparação com a das urinas normaes. c) *Qualidades toxicas:* as alterações dos diversos systemas, a acção predominante convulsiva d'estas urinas, o seu gráu hypothermico e relação com o estado febril do doente, ausencia de toxicidade e alterações trophicas tardias. d) *Variabilidade toxica:* relação directa entre a predisposição e a toxicidade, toxicidade urinaria dos predestinados, predispostos e não predispostos, toxicidade das urinas diurnas e nocturnas, relação com os dados clinicos, differença toxica que as caracteriza.



DESCONHECENDO qualquer trabalho d'esta natureza, e tendo simplesmente noticia, por mera referencia, do resultado das experiencias de Le Noir (1) exporemos n'este e nos seguintes capitulos as experiencias que realisamos e as conclusões que ellas nos forneceram.

a) CARACTERES DOS DOENTES E DAS URINAS ENSAIADAS.

As nossas observações foram executadas com exemplares de tuberculosos pulmona-

(1) CHARCOT, BOUCHARD e BRISSAUD—*Traité de médecine*, t. IV, Paris, 1873, p. 701.

res, escolhidos da enfermaria que lhes é destinada no Real Hospital de Santo Antonio e que o snr. dr. Joaquim Pinto d'Azevedo tão sabiamente dirige.

Resumidamente indicamos os mais importantes e interessantes dados clinicos fornecidos pelos nossos exemplares:

Observação 1.ª—José Antonio Ramos, de 27 annos, temperamento sanguineo mixto, sem *facies* tuberculoso, regularmente constituido, é favorecido sob o ponto de vista hereditario, pois simplesmente o pae parece ter morrido de tuberculose pulmonar aguda, ao passo que todos os outros membros da sua familia são robustos. Sem antecedentes morbidos pessoases, soffre ha 4 annos de tuberculose chronica incidentalada sobretudo por abundantes hemoptysias. Encontra-se em estado satisfatorio, um bem estar relativo, appetite conservado, forças não diminuidas. Os meios physicos revelam condensação dos vertices pulmonares e um começo de fusão no vertice do esquerdo. Não existem symptomas morbidos sensiveis nos outros aparelhos. A temperatura normal, oscilla entre 36,2-36,9 de manhã e 36,9-37 de tarde. Está sem medicação ha 15 dias.

Resumo: Predisposto, tuberculose pulmonar sub-chronica, athermica, em começo do 2.º grau.

Observação 2.ª—F... de 38 annos, jornalista, temperamento mixto, constituição regular, sem antecedentes morbidos pessoases e hereditarios, soffre ha 4 mezes de tuberculose que os signaes physicos fazem classificar em 2.º grau. (periodo final). Encontra-se falto de forças, com dôres thoracicas, fraco appetite e a temperatura oscillando entre 36,5-37,1 de manhã a 36,9-37,8 de tarde. Posto em observação

na ocasião da sua entrada no hospital, está sem medicação ha perto de 2 mezes.

Resumo: Tuberculose accidental, adquirida, aguda (1), levemente febril no fim do 2.^o periodo.

(1) Todas as fórmulas de tuberculose observadas, pertencem á variedade ulcerosa e não á granulica ou pneumonica. A expressão *aguda*, refere-se ao tempo e corresponde á *phthisica galopante*. E' assim que dividimos os casos analysados em: *Agudos* (duração maxima de 6 mezes); *Sub-agudos* (de 6 a 12 mezes), *Chronicos* (de 1 a 3 annos) e *Sub-chronicos* (superior a 5 annos).

Observação 3.^a — Constantino Pereira Cardozo, (1) de 20 annos, temperamento mixto, constituição robusta, sem antecedentes morbidos pessoais, não apresenta na sua historia hereditario-pathologica nada que se filie com o estado actual. Sofre ha 3 mezes de tuberculose pulmonar, com tosse imperitine e continua, suores nocturnos, raras hemoptysias, fracos symptomas subjectivos.

Os vertices pulmonares são condensados, o direito em estado evidente de fusão e com signaes cavitares. Os outros appparelhos sem symptomatologia evidente; a temperatura oscilla entre 36-37,4 de manhã e 36,5-38,8 de tarde.

Resumo: Tuberculose pulmonar accidental, adquirida, aguda, febril, no começo do 3.^o periodo.

Observação 4.^a — Alberto da Silva Nunes, de temperamento accentuadamente lymphatico, constituição fraca, sofre ha 7 mezes de tuberculose. En-

(1) Este doente, piorando continuamente, falleceu passados 2 mezes, se bem que os symptomas no momento da observação não revelassem esta precipitação fatal da doença.

tre os dados colhidos da sua historia hereditaria avulta a morte do pae com tuberculose chronica.

Elle mesmo foi sempre achacado a bronchites. Apresenta-se-nos não muito emaciado, *facies* revelador de mal fundo; tem suores nocturnos, bastante cansaço, falta d'ar, dôres thoracicas, expectoração abundante e diarrhea. Os meios physicos revelam no pulmão direito condensação de vertice com signaes cavitares e de fusão, perceptíveis na parte inferior da base; e no pulmão esquerdo a par da rudeza accentuada da respiração de vertice, fusão da parte posterior e media. A temperatura oscilla entre 36,5-37 de manhã e 36,8-37,7 de tarde. A medicação constante de pós de Dower foi suspensa 3 dias antes da observação.

Resumo: Predisposto; tuberculose sub-aguda, athermica, em começo do 3.º periodo.

Observação 5.ª — José Augusto, de 24 annos, temperamento mixto, constituição regular, sem interessantes antecedentes pessoas morbidos, revela-nos sómente na sua historia hereditaria, a diathese arthritica da mãe, ainda viva. Soffre ha 3 annos de tuberculose pulmonar, pouco espetaculosa nos dois primeiros annos, progressivamente invasora no terceiro. Encontra-se muito emaciado, relativamente ao seu estado anterior, com dôres thoracicas, tosse impertinente, expectoração abundante, levemente sanguinea, e rouquidão pronunciada, indicio da extensão do processo. Os signaes physicos revelam condensação do vertice do pulmão direito, com fusão na parte posterior e talvez cavernas e uma hepatisação do pulmão esquerdo. Temperatura: 36,2-37,2 de manhã e 36,9-37,8 de tarde.

Resumo: Tuberculose accidental, adquirida, chronica, fracamente febril, no meio de 2.º periodo.

Observação 6.^a — Manoel José Santos, de 29 annos, tem o *facies* de tuberculoso. E' de temperamento lymphatico, filho d'um carcinomatoso e d'um arthritico e irmão de tuberculosos visceraes. Os seus antecedentes pessoas morbidos são bons: sómente foi ha annos atacado de pneumonia esquerda. Soffre ha 9 mezes de tuberculose pulmonar, começada insidiosamente e evolucionando benignamente de modo a encontrar-se ainda hoje em estado relativamente satisfactorio. Queixa-se de leves suores, tosse, raras dores, bastante cansaço e falta de forças. O pulmão direito em estado de fusão em toda a sua extensão, apresenta-nos signaes cavitares no vertice; o esquerdo encontra-se invadido no vertice pelo processo tuberculoso revelado pela rudeza respiratoria e fina crepitação. Temperatura 36,2-36,9 de manhã e 36,6-37-4 de tarde.

Resumo: Predestinado hereditario, tuberculose pulmonar sub-aguda, athermica, em começo do 3.^o periodo.

Observação 7.^a — F..., barqueiro, de 29 annos, é temperamento mixto e constituição fraca. O unico dado colhido da sua historia hereditaria parece ser a morte do pae com tuberculose pulmonar; os factos do seu passado morbido são de pequena importancia. Soffre ha 14 mezes de tuberculose benigna, aggravada mais intensa e rapidamente nos ultimos tempos, de modo a encontrar-se actualmemente com abundantes suores nocturnos, tosse fraca, falta d'ar e de forças e fornecendo aos signaes physicos indicios de fusão adiantada dos dois pulmões com existencia de largas cavernas reveladas pelos grossos fervores encastoados no concerto geral da fina crepitação, audivel em quasi toda a região pulmonar. A temperatura era de 36,5-37,8 de manhã e 37 a 38,5 de tarde.

Resumo: Predisposto; tuberculose chronica, adquirida, febril, no meio do 3.^o periodo (I).

(1) Este doente falleceu um mez depois da sua entrada no hospital com precepitação dos estragos pulmonares.

8.^a e 9.^a observações.—José Ribeiro, de 26 annos, temperamento lymphatico, constituição debil, mostramos o *facies* caracteristico do tuberculoso chronico. Delgado, delicado, meudo de feições, pallido, olhos brilhantes negros e humidos, bigode negro, fino e comprido, apresenta essa belleza morbida que os antigos denominavam *tabidorum facies amabilis*. E' professor de instrucção primaria. Não accusa na sua historia morbida hereditaria mais que a tuberculose na linha collateral. Elle foi sempre fraco, doentio, indolente, «não ia longe», diziam. Soffre ha 7 annos de tuberculose incidentada d'hemoptysis. Actualmente sente-se com falta d'ar, bastante cansaço, dores vagas no peito, e abundantes suores nocturnos; come com appetite e as funcções digestivas executam-se regularmente; os signaes physicos revelam estado de fusão mais accentuado no pulmão direito, onde, ao nível do omoplata são percebidos ruidos cavitares. A temperatura, remittente, oscilla entre 36,1-36,8 de manhã e 37,5-38,4 de tarde.

Resumo: Predestinado; tuberculose hereditaria sub-chronica, febril, no começo do 3.^o periodo.

Observação 10.^a — José Rodrigues Pinto, de 20 annos, é de temperamento lymphatico mixto, constituição fraca, *facies* de consumpção. A mãe parece ter morrido de tuberculose. Elle tem sido pouco doente, soffrendo ha mezes de tuberculose. Motivou a sua entrada no hospital abundantissimas hemoptysis, que teem depauperado o seu já gasto organismo. Terminadas ellas á custa de fortes doses d'ergotina, queixa-se de falta d'ar e de forças, tosse ligeira, dôres vagas no peito, fracos suores nocturnos, constipação de ventre. Os signaes physicos revelam no pulmão direito condensação no vertice e fusão com cavernas na parte media, e no esquerdo respiração soprada e amphorica no vartice. Temperatura 36,2-37,6 de manhã e 37,2-38,2 de tarde.

Resumo: Predisposto; tuberculose adquirida, aguda, febril, no começo do 3.^o periodo.

Observação 11.^a—João Aleixo, de 22 annos, temperamento sanguineo mixto, regularmente constituido, sem vicio morbido hereditario, sem historia pathologica pessoal interessante, soffre ha perto d'um anno de tuberculose benigna, aggravada ha perto d'um mez por cansaço, falta de forças, augmento de tosse, raros suores nocturnos. A emaciação é pequena, os outrosapparelhos funcçionam regularmente. Aossignaes physicos, revela rudeza da respiração de vertice, sem vestigios de fusão. Temperatura 36,3-36,9 de manhã e 36,5-37 de tarde. Observado apóz a sua entrada no hospital, encontra-se sem medicação ha muito tempo.

Resumo: Não predisposto; tuberculose adquirida, sub-aguda, athermica, no fim do 1.^o grau.

As urinas d'estes doentes recolheram-se sob as mesmas condições das urinas normaes, em periodos de 24 horas (das 7 da manhã ás 7 da manhã do dia seguinte); neutralisadas, aquecidas e filtradas, foram, segundo a technica exposta (1), injectadas a coelhos.

Como precaução indispensavel o doente era conservado durante 3 a 4 dias sem medicação alguma (2), em antes de ser recolhida a sua urina; por vezes mesmo, este periodo era muito longo, quando o doente, ou observado apóz a sua entrada no hospital, ou conservando-se na enfermaria, estava ha

(1) Vide p. 128 d'esta dissertação.

(2) Essa medicação, consistia, a não ser em algum caso especial, que frisamos, em cantharidato de potassa, granulos d'iodoformio, pillulas de creosota, poção de kermes, etc.

bastante tempo fóra d'acção medicamentosa. Procuramos attender sempre ao bom estado das funcções intestinaes, sobretudo obviar os inconvenientes, para estudos d'esta natureza, das constipações de ventre; eis porque em alguns casos se administraram aos doentes ou clysteres simples, ou sulfato de soda no periodo de abstenção medicamentosa. Nas observações 1.^a, 3.^a, 4.^a, 5.^a e 6.^a as urinas foram recolhidas durante dois dias e as experiencias executadas sobre este volume total.

As urinas sobre que versam as nossas experiencias não continham glucose nem albumina e quando a urina nos dava a reacção d'esta ultima substancia, o que era relativamente frequente, o doente era regeitado.

Estas urinas, algumas de composição media normal, apresentavam-se com um excesso de phosphatos e acido urico e diminuição de chloretos. O deposito quando existia era constituido na sua maioria por acido urico, urato de soda e raras cellulas epitheliaes.

b) DOSE TOXICA.

Os numeros de centimetros cubicos de urina de tuberculosos, necessarios para matar um kilogramma de materia viva estão limitados entre 25,8 e 90,6 (1).

(1) Estes dois numeros são obtidos das Obs. 10.^a e 11.^a (Tab. xiii) pela junção das doses toxicas diurna e nocturna.

A media da totalidade das nossas observações, aproveitando os numeros que exprimem a toxicidade da urina em natureza, mostram-nos a necessidade de injeccão de 51^{cc.}, 5 d'urina por kilogramma de coelho, para produzir a morte immediata.

Este numero 51^{cc.}, 5, maior do que o estabelecido por Bouchard para a toxicidade de urinas normaes, é menor do que o encontrado por nós para as mesmas urinas.

Se em logar de calcularmos a media da dose toxica, realmente de somenos valor, nos dirigirmos ao numero de urotoxias, vemos que, ao passo que o doente das observações 8.^a e 9.^a fabrica em 24 horas 43 urotoxias, o da observação 5.^a emette no mesmo tempo, com que matar 11,3 kilogrammas de materia viva.

A media das nossas 11 observações fornece-nos o numero de 23,6 urotoxias diarias, proximo do limite inferior estabelecido por Bouchard para as urinas normaes (1) e inferior ao obtido por nós nos mesmos ensaios.

Estes numeros, considerados em globo, revelam-nos pois, que as urinas de tuberculosos pulmonares são sensivelmente menos toxicas que as urinas normaes, porém o estudo detalhado das nossas observações mos-

(1) Vide p. 136 d'esta dissertação.

tra-nos que a intensidade toxica é directamente proporcional á predisposição morbida do doente para a tuberculose pulmonar. São as conclusões que mais meudamente serão expostas no paragrapho da *variabilidade toxica*.

c) QUALIDADES TOXICAS.

O quadro symptomatologico da injectão d'urinas normaes, molda-se em grande parte ao desenrolado pela injectão das urinas de tuberculosos. Tambem a descripção feita (1) a proposito d'aquellas, dispensa-nos agora alguns desenvolvimentos.

Da parte do *apparelho visual* as mesmas modificações. A myosis é constante, manifestada ás primeiras doses; a exophthalmia frequente, apresenta-se em variados graus d'intensidade e revela-se-nos, já com injectões de fortes massas d'urina, já com a injectão de 12^{cc.} (2); os reflexos manteem-se, embora por vezes diminuidos, até perto da dose final.

Do lado do *apparelho circulatorio*, as mesmas alterações: enfraquecimento e imperceptibilidade gradual das pulsações; sómente ellas são por vezes, ou para o fim da injectão, ou sobretudo durante as grandes convulsões, tumultuarias e audiveis sob a fórma de murmurio. Porém nunca se deu a suspensão car-

(1) Vide: p. 139 d'esta dissertação.

(2) Exp. XLVI, tab. XII.

diaca, e á autopsia encontra-se sempre o coração animado de pulsações mais ou menos pronunciadas.

No *apparelho respiratorio*, a polypnea primitiva (1), a superficialidade respiratoria, e a dyspnea crescente, com periodos d'apnea são os principaes symptomas observados. Aqui, mais ainda do que nas urinas normaes, manifesta-se a profunda alteração de que este apparelho é sede, debaixo da influencia da injectão urinaria: as modificações são sempre primitivas, espetaculosas, de gravidade crescente; a respiração de Cheyn-Stockes precede a morte e esta dá-se por suspensão respiratoria, acompanhada ou não d'uma convulsão final.

O *apparelho digestivo* é quasi mudo n'estas experiencias. Ligeira defecação, raras vezes diarrhea leve, são observadas nos periodos finaes da injectão, parecendo resultar, pela sua coincidencia com os movimentos convulsivos, d'um exaggero nas contracções peristalticas, que a autopsia revela sempre bem conservadas, por vezes mesmo augmentadas. Só uma unica vez (obs. 2.^a) observamos com a injectão d'urina em natureza, uma salivacão leve, manifestando-se nos periodos fi-

(1) A polypnea quasi sempre realisada, chega a attin- gir nas experiencias 53, 55 e 56 proporção elevada; o numero dos movimentos respiratorios é superior ao dobro do mesmo numero observado em antes da experiencia.

naes da experiencia, apóz a introduccão de 45 a 50^{cc.} d'urina.

Dos symptomas revelados por o *apparelho urinario*, a diurese é mais importante: ella é porém menor que na injeccão d'urinas normaes (1), embora a percentagem d'urêa seja menor n'esta que nas urinas de tuberculosos.

A reacção do *systema nervoso*, revela-se-nos por convulsões e contracções sempre intensas. A acção convulsivante foi mesmo a característica e dominante nas urinas de tuberculosos experimentadas. A' leve agitação do começo, peculiar a toda a injeccão intravenosa, seguem-se contracções clonicas mais evidentes nos membros posteriores, rapidas e repetidas, espontaneas ou provocadas, e substituidas mais tarde por um periodo convulsivo tonico, sobrevindo em accessos de grandes contracções generalisadas, acompanhadas ordinariamente d'apnea, exorbitismo e mydriasis mais ou menos pronunciada. Por vezes, a estes dois periodos segue-se um outro passageiro, final, caracterisado por estado comatoso pronunciado, respiração hypopneica ou de typo Cheyne Stokes, imperceptibilidade cardiaca e abolição dos reflexos, conservados e mesmo exaggerados nos dois primeiros periodos. Esta propriedade

(1) Vide: tabellas d'observações d'urinas tuberculosas.

convulsivante, sempre observada, não dependia do estado febril, pois que se mostrava nas urinas dos doentes cujo processo morbido evolucionava athermica ou febrilmente.

Sobre a *calorificação* estas urinas produziram uma hypothermia vacillando entre 1° e 2°,9; em media igual ou levemente menor á originada pela injeccão d'urinas normaes, apresenta de curioso o ser inversamente proporcional ao estado febril do doente. Isto é, a urina dos doentes athermicos é mais *hypothermica* que a dos hyperthermicos; no estado normal a urina elimina mais substancias hypothermicas que no estado febril, ou então n'este estado são eliminadas substancias pyretogeneas que compensam a acção d'aquellas (1).

Os dados *necropsicos* são analogos aos encontrados e já descriptos a proposito da injeccão d'urinas normaes.

Analogamente ás urinas normaes, as de

(1) Estes factos resultam da comparação, entre o grau hypothermico obtido e o estado febril do doente: (na seguinte tabella estão dispostos em columna o numero da observação, o grau hypothermico, o estado da temperatura do doente e a dose toxica)

| | | | | | | | | | |
|-------|-----------------|------|----|------|-------|-----------------|------|----|------|
| Obsv. | 4. ^a | 2°,9 | at | 67,6 | Obsv. | 5. ^a | 1°,4 | ff | 39,6 |
| » | 1. ^a | 2° | » | 45 | » | 3. ^a | 1°,1 | f | 83,3 |
| » | 6. ^a | 1°,9 | » | 40 | » | 7. ^a | 0°,9 | » | 30 |
| » | 2. ^a | 2 | ff | 57 | | | | | |

Abreviações: — at. athermico, f. f. fracamente febril, f. febril.

tuberculosos são dotadas de fraco poder toxico tardio.

Quando a injectão não produz a morte immediata, esta em geral não se realisa embora o estado do animal seja muito grave.

E' o que nos demonstra a experiencia LII, em que apóz a injectão por kilogramma de 95^{cc.} d'urina nocturna, o coelho se encontra em estado muito grave, intensa prostração e estado comatoso, reflexos quasi abolidos, respirações hypo e dyspneicas, etc. Apesar d'esta malignidade de prognostico o coelho restabelece-se no intervallo d'um dia e durante dois mezes que o conservamos não deu mostras da menor alteração morbida.

Mairet e Bosc (1) não obtiveram a proposito d'urinas normaes estes resultados, concordos com os de Bouchard. Para elles existe ou uma toxicidade tardia, podendo manifestar-se até dois dias e mais, e sempre fatal; ou então a apparição de phenomenos tardios de ordem trophica, e que por nós egualmente não foram observados.

d) VARIABILIDADE TOXICA.

A comparação entre as doses toxicas ou entre o numero d'urotoxias fabricadas em 24 horas pelos nossos doentes e alguns dos factos clinicos que caracterisam a sua feição

(1) MAIRET e BOSC—*Op. cit.*, p. 56.

morbida demonstraram-nos o seguinte curioso facto: a toxicidade urinaria está em razão directa da predisposição do individuo á tuberculose pulmonar, da intensidade da sua tara hereditaria, da chronicidade e arrastamento do seu processo morbido.

Ao passo que a toxicidade urinaria d'um doente n'estas condições, tendo impresso o cunho especial dos votados á tuberculose, ou a feição característica do lymphatismo, soffrendo em geral de tuberculose chronica ou muito chronica, é superior á normal, a d'aquelles em que o processo morbido é accidental, mas por isso mesmo evolucionando mais rapida e sempre intensamente, é inferior e mesmo bastante inferior á normal.

Dividindo as nossas observações em trez grupos, sob o ponto de vista da predisposição decrescente, em *predestinados*, *predispostos* e *não predispostos*, calculamos, que sendo a toxicidade urinaria d'estes ultimos representada por 1 a dos predispostos sel-o-ha por 1,3 e a dos predestinados por 2,1; e, emquanto aquelles excretam em 24 horas pelos rins, com que matar 14,3 kilogrammas de materia viva, os predispostos fabricam 20,7 urottoxias e os predestinados 40, numeros que estão entre si como 1 : 1,45 : 2,8 (1).

(1) Resumo das 11 observações dispostas por ordem decrescente de predisposição:

Assim a media que demos para toxicidade geral das urinas de tuberculosos, inferior á media das urinas normaes, deve ser scindida em trez outras medias exprimindo a toxicidade urinaria dos predestinados, predispostos e não predispostos, sendo a d'aquelles bastante superior á normal, a dos predispostos levemente inferior e a dos ultimos muito inferior. São tambem estas duas ultimas que pesam na diminuição geral.

Os outros dados clinicos, taes como o estado d'adeantamento do processo morbido e aggravação dos symptomas, não nos forneceram resultados de valor; tambem nos casos observados, e isto depende da natureza dos doentes que concorrem ao hospital, o processo era quasi sempre nos ultimos periodos.

Já fizemos notar a variabilidade, sob o

| Obsv. | | Doses toxicas e medias | | Urotoxias e medias | |
|-------|---------------------|------------------------|------|--------------------|--------|
| Obsv. | 8. ^a sc | } pt | 25,8 | } 40 | (2,8) |
| » | 9. ^a » | | 32 | | |
| » | 6. ^a sa | } pr | 40 | 33,7 | } 20,7 |
| » | 1. ^a sc | | 45 | 22 | |
| » | 7. ^a c | | 30 | 31,3 | |
| » | 4. ^a sa | | 67,6 | 16,2 | |
| » | 10. ^a a | } n pr | 58,5 | 13,3 | } 14,3 |
| » | 5. ^a c | | 39,6 | 11,3 | |
| » | 11. ^a sa | | 90,6 | 20,4 | |
| » | 2. ^a a | | 57 | 14 | |
| » | 3. ^a a | | 83,3 | 11,8 | |

Abreviações: — *pt* predestinado, *pr* predisposto, *n pr* não predisposto, *sc* sub-chronica, *c* chronica, *sa* sub-aguda, *a* aguda.

ponto de vista da acção toxica, entre as urinas febris e não febris.

Exactamente como nas urinas normaes, as urinas de tuberculosos, apresentam uma toxicidade e toxicologia diversa segundo são excretadas durante o dia ou durante a noite. Para comparação, recolhemos separadamente e com as mesmas precauções, as urinas de dia, das 7 horas da manhã ás 10 horas da noite, e as de noite, das 10 ás 7 horas do dia seguinte, de modo a representar 15 horas de vigilia e 9 horas de somno.

A variabilidade refere-se não só á dose, mas á qualidade toxica e uma e outra executam-se no sentido já conhecido para as urinas normaes.

O pequeno numero de observações não nos permite tirar uma media segura da relação entre as doses toxicas d'uma e outra, mas consideradas em separado ellas fornecem-nos resultados muito curiosos:

Na observação 8.^a ao passo que a urina de dia, sob um volume de 550^{cc.} mata na dose de 12^{cc.}, a de noite, sob um volume de 570^{cc.}, não produz o mesmo resultado senão apóz a injecção de 137^{cc.} (1). Assim a urina de dia é 11 vezes mais toxica que a de noite

(1) A toxicidade extraordinaria da urina de dia, levou-nos a repetir este ensaio. E caso curioso, (Exp. XLVII), esta contraprova deu-nos para dose toxica o numero de 15^{cc.} muito proximo do primeiro.

e enquanto que em cada hora de vigilia este doente fabrica com que matar 3 kilogrammas de materia viva, em cada hora de somno não consegue fabricar mais de 0,45 (1), numeros que estão entre si como 6,6 : 1.

Este resultado, é confirmado 8 dias depois no mesmo doente (2), sendo então a urina de dia 5 vezes mais toxica que a de noite, pois que, enquanto a de dia mata sob a dose de 20^{cc.} a de noite não realisa o mesmo resultado (a morte do coelho não teve lugar) apoz a injeccão de 95^{cc.}. Os numeros d'urotoxias por hora de vigilia e repouso são representados por 2,4 e -0,7.

As sommas das urotoxias diurna e nocturna, são proximamente eguaes n'esta e na experiencia anterior e expressas por $45,8 + 4,1 = 49,9$ e $36,5 + 6,8 = 43,3$. Referir-nos-hemos ainda no capitulo seguinte ás causas de toxicidade d'estas urinas.

Na observação 10.^a a urina de dia é 1,5 vezes mais toxica que a de noite e o numero d'urotoxias fabricadas por hora de vigilia e somno representados por 0,6 e 0,47.

Estes resultados invertem-se na observação 11.^a em que a urina de dia é sensivelmente menos toxica que a de noite, sendo

(1) Estes dois numeros resultam :

$$\left(\frac{550}{12} = 45,8 \quad \frac{45,8}{15} = 3 \right) \quad \left(\frac{570}{137} = 4,1 \quad \frac{4,1}{9} = 0,45 \right)$$

(2) Vide: Obsv. 9.^a, Tab. XII e XIII.

o numero d'urotoxias (10,2) fabricadas nas 15 horas de dia igual ao que exprime as das 9 horas de repouso (1); em tal caso por hora produzir-se-hão respectivamente $\frac{10,2}{15}=0,68$ e $\frac{10,2}{9}=1,13$.

Frisaremos ainda, sem a intensão de generalisar, as differenças clinicas que caracterizam estas 4 observações.

As duas primeiras, fornecidas pelo mesmo doente, provêm d'um predestinado á tuberculose, o seu processo morbido hereditario evoluciona ha 7 annos, as suas urinas de dia são extraordinariamente mais toxicas que as de noite.

Na segunda (obs. 10.^a) o doente é simplesmente um predisposto, a sua tuberculose é adquirida, d'evolução aguda e a differença toxica das suas urinas diurnas e nocturnas é fraca, mas ainda no sentido da anterior.

Finalmente na observação 11.^a o doente já não é predisposto, a sua constituição é robusta, a sua tuberculose accidental e a differença toxica inverteu-se, as urinas de dia sendo um pouco menos toxicas que as de noite.

A differença entre as urinas de dia e de noite manifesta-se ainda na acção toxica diversa em um e outro caso; mas, ao passo que nas observações 8.^a e 9.^a (mesmo doen-

(1) Idem, Exp.^{as} LV e LVI.

te) as urinas de dia são mais convulsivantes que as de noite, nas observações 10.^a e 11.^a, succede o contrario, sendo antes a urina de dia caracteristicamente narcotica (sobretudo na observação 10.^a) e a de noite accentuadamente convulsivante analogamente ao que succede com as urinas normaes, recolhidas em periodos identicos. Este resultado é de valor, pois que apesar da propriedade nitidamente convulsiva das urinas tuberculosas, mantem-se ainda a mesma distincção physiologica que caracteriza as urinas normaes de dia e de noite.

A acção convulsiva é bem a dominante, pois que apparece em todas as urinas de 24 horas, em algumas de dia dotadas de elevado poder toxico relativamente ás nocturnas, e ainda nos periodos finaes da injecção de urinas diurnas possuidoras de venenosidade menos intensa; mas a acção narcotica das urinas da vigilia não se perdeu, provam-o as duas ultimas observações.

Além d'esta, nenhuma outra differença foi notada no dominio da acção toxica, nem mesmo a que nos pareceu encontrar nas urinas normaes mais diureticas quando excretadas de noite do que de dia.

IV

CAUSAS DE TOXICIDADE URINARIA

Meios d'estudo. a) *Urinas descoradas*; dados analyticos, sua menor toxicidade, relação das materias côrantes soluveis na agua, com os dados clinicos, injeção das materias côrantes separadas da urina, propriedades physiologicas das urinas descoradas. b) *Productos soluveis no alcool*; dados analyticos, relação inversa da sua toxicidade com a da urina de que proveem, causas da sua toxicidade, papel das leucomairas, proporcionalidade da dose toxica do residuo alcoolico e das leucomainas que contem, propriedades physiologicas do residuo alcoolico. c) *Productos soluveis na agua*; papel das materias côrantes e principios mineraes, propriedades physiologicas — myosis e acção convulsivante. d) *Productos mineraes*.



PARA tentar, não definir este complicado, mas interessantissimo problema, mas sómente fazer uma idea sobre a natureza e importancia dos toxicos contidos na urina de tuberculosos, ensaiamos não só os meios usados por Bouchard a proposito das urinas normaes, meios indirectos e d'exclusão, mas outros baseados na separação e estudo directo das substancias contidas n'essa urina. Este ultimo processo muito mais trabalhoso e só susceptivel de applicação para alguns elementos, nem sempre fornece resultados pro-

veitosos, e isto devido sobretudo á difficuldade e mesmo impossibilidade de separar um dado elemento urinario para emprehen-der o seu estudo physiologico e chimico.

Ao passo que pelo meio indirecto nós conhecemos a natureza dos toxicos da urina por via dichotomica, descorando-a, fragmen-tando os seus residuos, doseando alguns dos seus elementos, subtrahindo-lhe alguns dos seus componentes e comparando os effeitos da urina gradualmente empobrecida, com o processo directo, mais chimico e menos phy-siologico, nós procuramos extrahir, isolar e purificar um dado elemento ou grupo natu-ral de elementos para lhe descobrir todo o seu valor. Se para as leucomainas urinarias este methodo, apóz varias tentativas, nos forneceu resultados dignos de interesse e que pela sua importancia e preponderancia no problema que nos propozemos estudar, se-rão tratados nos capitulos seguintes, para as materias córantes e principios mineraes nem sempre os resultados foram concordantes com os obtidos pelos meios indirectos, o que é de préver attenta a impossibilidade em que nos encontramos de bem isolar aquelles compostos.

Seguem os resultados das experiencias exaradas nas tabellas que acompanham este capitulo, reservando para os capitulos se-

guintes os fornecidos pelo estudo das leucomainas urinarias.

a) URINAS DESCORADAS.

O carvão animal subtrahe á urina principios que influem, e por vezes preponderantemente, na sua toxicidade (1). Esses principios fixos pelo carvão, são todas as materias córantes, algumas leucomainas e uma percentagem minima de elementos mineraes.

As materias córantes são fixas pelo carvão na sua totalidade, de modo que a urina descorada apresenta-se como um liquido incolor, limpido tendo perdido simplesmente 0,1 de substancias mineraes, 0,2 das substancias organicas, comprehendendo os principios córantes e 0,35 de leucomainas (2).

Não ha, pelo que diz respeito ás substancias organicas, relação entre as contidas na

(1) A urina era descorada, misturando-a com quantidade sufficiente de negro animal lavado na occasião, até a agua de lavagem não deixar mancha residual por evaporação, conservada em digestão á temperatura maxima de 50.º por espaço de 15 minutos e apóz resfriamento, filtrada até esgotamento, mas sem lavagem. N'estas condições a urina descorada conserva-se com a concentração primitiva.

(2) Estes numeros resultam das analyses que executamos nas urinas em natureza e descoradas; estas ultimas perdem por litro uma quantidade de materias mineraes oscillando entre 1,2 e 2 gr., em media 0,1 da porção contida na urina em uatureza. As substancias organicas são fixas em maiores limites 3 a 12 gr. por litro; a urêa não varia. Entre os outros productos fixos pelo carvão as leucomainas são-o na proporção de 0,35. Assim na obs. 5.^a a urina continha 32 mgr. e depois de descorada 20 mgr.; na obs. 7.^a, 40 mgr., e fica com 28 mgr. Estes ensaios foram realisados com o reagente iodo-iodado, segundo o methodo exposto a p. 117.

urina em natureza e as perdas por descoramento.

A toxicidade da urina descorada foi sempre em 6 ensaios que realisamos (1) inferior á da urina mãe, mas ao passo que n'umas, essa toxicidade era ainda muito elevada, para quasi se approximar da urina em natureza, em outras a differença era muito mais accentuada, chegando a perder-se 0,8 da toxicidade primitiva; e caso curioso, a menor toxicidade da urina descorada está em relação com a maior predisposição do doente para a tuberculose (2).

E' assim que na observação 9.^a a urina, uma das mais toxicas, perdeu por descoloração 0,8 da sua toxicidade e a 6.^a pertencendo ainda aos predestinados, perdeu mais de 0,52, pois que a porção injectada não produziu a morte.

Logo a substancia a que em grande parte é devida a toxicidade da urina dos predestinados tuberculosos, pertence ao grupo das materias córantes e especializando ainda mais: essa materia córante é insolúvel no

(1) A'parte o da obs. 5.^a discordante.

(2) Eis dispostas por ordem decrescente de predisposição, d'accordo com a nota 1 da pag. 179 d'este volume, as relações entre a dose toxica da urina descorada e a da urina de que provem:

| | |
|----------------------|------|
| Obs. 9. ^a | 0,2 |
| » 6. ^a | 0,48 |
| » 7. ^a | 0,6 |

| | |
|----------------------|-----------------|
| Obs. 4. ^a | 0,53 (menos de) |
| » 3. ^a | 0,82 |

alcool e soluvel na agua. Duas ordens de provas o demonstram:

1.^o E' que o residuo alcoolico (1) d'estas urinas é muito pouco toxico relativamente ao residuo aquoso, o contrario do que se passa nas urinas em que a materia côrante tem menor influencia sobre a toxicidade geral (2).

2.^o Na observação 6.^a, ao passo que o residuo alcoolico é pouco toxico, o residuo aquoso é muito venenoso, e esta venenosidade desvanecese descorando-o: de modo que o soluto restante é quasi desprovido de toxicidade, pois que a injectão de 135^{cc.} por kilogramma não conseguiu produzir a morte, que o primeiro realisou apóz a injectão de 30^{cc.}. Seguem os numeros que exprimem a toxicidade d'estes diversos solutos, e as relações que as exprimem (3):

| | | | | |
|----------|---------------|------------|----------|----------------|
| 40 | + 82,7 (0,48) | 232 (0,17) | 50 (0,8) | + 135 (-0,28) |
| ur. nat. | ur. desc. | res. alc. | res. aq. | res. aq. desc. |

(1) Designaremos *residuo alcoolico* o soluto aquoso das substancias soluveis no alcool e *residuo aquoso* o soluto das insolueis no alcool,

(2) Comparação das relações da urina descorada, residuos alcoolico e aquoso com a urina em natureza:

| | Urina descorada | Residuo alcoolico | Residuo aquoso |
|----------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Obs. 6. ^a | 0,48 | 0,17 | 0,8 |
| » 7. ^a | 0,6 | 0,53 | 0,49 |
| » 4. ^a | 0,53 | 0,42 | — |
| » 3. ^a | 0,82 | 0,8 | menos de 0,4 |

(3) Vide: Tab. 1x e x, exp. 34 a 38.

Como contraprova d'estes resultados procuramos estudar directamente as materias c rantes, repetindo os processos de separação executados por Mairét e Bosc.

Depois de varias tentativas, conseguimos extrahir do carvão por meio do carbonato de soda as materias c rantes que elle tinha fixado (1).

(1) MAIRET e BOSC depois de variados ensaios, concluem por adoptar o processo de separação das materias c rantes, extrahindo-as do precipitado resultante da acção do sub-acetato de chumbo, sobre a urina a descorar, por meio do esgotamento com ether e acido acetico.—MAIRET e BOSC, *op.*, cit. p. 76.

Este methodo, repetido nas mesmas condi  es expostas no original, n o nos forneceu resultado algum. Não conseguimos extrahir ao sub-acetato de chumbo as materias c rantes que elle tenha fixado. Ap z numerosas tentativas fixamo-nos no seguinte processo: O carvão que serviu ao descoramento da urina   lavado, misturado com uma solução de carbonato de soda a $\frac{1}{10}$ e agua, e posto a aquecer até ebulli  o. O carbonato de soda extrae as materias c rantes e o liquido filtrado   c rado. Este ensaio repetido sobre o carvão que fica no filtro, até que o liquido seja incolor (em media foram precisos 5 tratamentos) consegue separar toda a materia c rante. Os liquidos que a contem são evaporados à secura em banho maria. O residuo fortemente salino   digerido algumas horas com al ool forte que extrae uma grande parte das materias c rantes. O carbonato de soda, contendo agora a materia corante insolvel no al ool é transformado em sulfato por uma solução diluida de acido sulfurico, até neutralisação. O residuo evaporado   digerido com acido acetico que se apossa das materias c rantes restantes e que dissolve algum sulfato de soda. O soluto acetico evaporado à secura é misturado com o residuo do soluto al oolico e ambos dissolvidos em agua distillada até um volume convencional. Obtem-se assim um soluto com a mesma c r da urina, se bem que menos carregada, contendo vestigios de chloretos e phosphatos, proporção ainda consideravel de sulfato de soda, e não dando a fluorescencia propria das leucomainas, quando tratado pelo reagente iodo-

Na observação 7.^a, operando sobre o carvão que serviu a descorar 300^{cc.} d'urina, obtemos o soluto das materias córantes reduzido a 150^{cc.} 94^{cc.} d'este soluto, contendo as materias córantes de 188^{cc.} d'urina, não produziram a morte do coelho (Exp. 45), embora o seu estado final fosse gravissimo e a volta ao estado normal demorada.

O soluto das materias córantes continha, reduzido ao litro, 2^{gr.}4 de materias organicas (a urina descorada tinha perdido 4^{gr.}4) e 5^{gr.}8 de productos mineraes. Ao passo que pelo ensaio indirecto as materias córantes de 75^{cc.} d'urina, seriam sufficientes para produzir a morte, aqui esta não foi realisada com as contidas em 188^{cc.}

Com a urina da observação 9.^a, em que o methodo indirecto demonstrou a grande toxicidade das materias córantes da urina de dia, o meio directo mostrou a inocuidade das materias córantes injectadas. Tambem empregamos sómente as materias córantes soluveis no alcool (1) que como vimos parecem ser menos toxicas.

A toxicidade das materias córantes é assim incontraversa; mais accentuada nas urinas muito toxicas (0,5 em media, da venenosidade geral) é-o ainda nas urinas pouco toxicas, embora em menores proporções (0,2 a 0,3 da toxicidade geral).

(1) Vide nota anterior e exp. 51.^a, Tab. xii.

A ellas pertencem egualmente alguns dos caracteres physiologicos que definem a toxicidade das urinas que acabamos de estudar.

A *myosis* não se manifesta, ou só em condições especiaes: muito leve no principio da injeccão ou mais geralmente *post-mortem*. N'estes casos, poderá provir ou d'um reflexo primitivo, ou de substancias que pelo seu fraco poder myotico actuem mais tardamente e sob maior accumulacão.

A *polypnea* por vezes muito intensa (1) não existe, ou só muito fracamente nas urinas descoradas; com a injeccão do soluto das materias córantes (2) obtivemos uma *polypnea* intensa, perceptivel na urina em natureza e nos seus residuos alcoolico e aquoso, mas não na urina descorada,

A urina descorada é egualmente, ou por vezes mais diuretica que a urina normal; com a injeccão das materias córantes não ha nenhuma micção, mesmo bastante tempo apóz a experiencia. A propriedade diuretica não reside pois nas materias córantes.

Finalmente a urina descorada é menos *convulsiva* que a urina em natureza, este resultado é sobretudo bem nitido na experiencia 50.^a comparada com a 49.^a

(1) Vide p. 175 d'esta dissertação.

(2) Vide: Exp. 45, Tab. xi. Os movimentos respiratorios apóz a experiencia chegam a attingir o numero de 200 e esta *polypnea* mantem-se ainda, embora gradualmente decrescente, durante dois dias.

b) PRODUCTOS SOLUVEIS NO ALCOOL (1).

Já assistimos no parographo anterior ás variações de toxicidade d'estes productos, comparada á da urina de que se extrahiram e á mesma urina descorada.

Convem notar desde já que a somma das toxicidades dos productos soluveis no alcool e na agua é muito sensivelmente egual á toxicidade da urina em natureza, se bem que um pouco menor. E este resultado explica-se pela insolubilidade que alguns componentes urinarios experimentam sob a acção da evaporação (2).

Este soluto contem grande parte das substancias organicas da urina, (0,7 da porção existente na urina sujeita a este tratamento) e uma minima porção das mineraes

(1) Estes productos obtinham-se evaporando á seccura em banho maria uma porção conhecida d'urina em natureza. O residuo era posto a digerir durante 6 horas á temperatura de 50° com alcool a 90°; decantado e filtrado o soluto alcoolico, o residuo insolavel era lavado com alcool a 90° e todos os liquidos evaporados á seccura em banho maria. O residuo final dissolvido em agua distillada, em geral a um volume metade menor que o da urina de que proveio, representava o *residuo alcoolico*. A parte insolavel no alcool, mediante uma leve acidulação com HCl diluido, era digerida com agua distillada, a 60° para expulsar o alcool e ajudar a dissolução e finalmente reduzida a volume egual ao dos productos soluveis no alcool; era o *residuo aquoso*.

(2) O residuo final do tratamento exposto na nota anterior, sempre minimo, era sobretudo composto d'acido urico (*reacção do murexide nitida*) e phosphatos (*reacção nitida com o molybdato d'ammonio em sol. azotico*). A perda representa em media 0,12 de substancias organicas e 0,1 de mineraes.

(0,15) entre as quaes, 0,2 de potassa e 0,1 de soda (1). Toda a uréa, quasi todas as leucomainas, grande parte das materias córantes e materias extractivas diversas passam para este residuo.

Em geral a venenosidade dos productos soluveis no alcool está em razão inversa do grau toxico da urina de que são extrahidos, o que á primeira vista pôde parecer paradoxal. E' que nas urinas muito toxicas este accrescimo de toxicidade é devido a substancias fixas pelo carvão e insolueis no alcool (talvez materias córantes) que não pesam pois sobre a toxicidade do residuo alcoolico (2),

A toxicidade do residuo alcoolico não pôde ser attribuida ás substancias mineraes que como vimos são dissolvidas em proporções fracas.

Os numeros que exprimem a quantidade de elementos mineraes, mesmo da potassa, contidos nas doses toxicas, são muito menores na dos productos soluveis no alcool que na das urinas em natureza.

A uréa não é dotada de toxicidade, pro-

(1) Estes numeros resultam de medias dos ensaios executados e resumidos nas tabellas.

(2) Assim na observação 6.^a, a dose toxica da urina em natureza é de 40^{cc.} e a dos productos soluveis no alcool 232^{cc.} (0,17 da toxicidade primitiva, representada por 1), e na observação 3.^a estes dois numeros são representados por 83,3 e 103,4 (a relação de toxicidade é expressa por $\frac{103,4}{83,3} = 0,8$.)
Vide tabellas relativas a estas observações.

va-o a nenhuma relação entre a dose toxica e a quantidade d'urêa por litro, prova-o o resultado das experiencias 39.^a e 40.^a; n'aquella um coelho morre apóz a injeccão de 55^{cc.} d'um soluto contendo os elementos mineraes da urina da observação 6.^a, n'esta a morte realisa-se sob a mesma dose (54^{cc.}) e com o mesmo soluto addicionado da proporção d'urêa existente na urina em natureza (1); 1,1 gr. d'urêa por kilogramma não foi sufficiente para alterar a dose e symptomatologia da primitiva injeccão.

Sobre a toxicidade das materias córantes já nos referimos largamente.

O papel das leucomainas mais proficuo quando estudado por via directa, será mais especialmente exposto nos capitulos seguintes. N'estas experiencias porém, encontramos factos interessantes que nos mostram a interferencia que ellas devem ter na explicação da toxicidade (2).

As urinas mais toxicas que ensaimos eram as que continham maior proporção de leucomainas (3); as urinas de dia que como

(1) A proporção d'urêa na urina era de 20 gr. por litro, logo nos 54^{cc.} injectados existiam 1,1 gr. d'urêa.

(2) As determinações quantitativas a que nos vamos referir foram executadas com o reagente iodo-iodado, segundo o methodo exposto a p. 117 d'esta dissertação. Como já fizemos notar não são mais que numeros relativos.

(3) Eis alguns dos numeros obtidos:

| Obs. | D. tox. | Leucom. | Obs. | D. tox. | Leucom. |
|-----------------------|---------|---------|------------------------|---------|---------|
| 8. ^a (dia) | 12 | 72 | 6. ^a | 40 | 45 |
| 9. ^a » | 20 | 56 | 10. ^a (dia) | 50 | 40 |

vimos são, mais toxicas que as de noite são também mais ricas em leucomainas (1), resultados identicos aos que obtivemos com as urinas normaes, concordantes com os enunciados por Chibret e Izarn que usando do mesmo methodo de dosagem mostraram a maior fluorescencia das urinas da primeira metade da vigilia, que são, segundo Bouchard, as mais toxicas (2).

E comtudo estas relações não são proprias a desvendar e fixar o grau toxico dos principios alcaloidicos, pois que a variedade, multiplicidade e intensidade dos venenos urina-rios encobre as manifestações de dose e de symptomas que lhes são proprios. A maior toxicidade d'uma urina não pôde ser attribuida exclusivamente ao augmento das leucomainas visto que, outros principios mais toxicos, a cuja natureza já alludimos, são os primeiros a actuar. Se a urina de dia da observação 8.^a contem uma elevada proporção de leucomainas, a sua excessiva toxicidade é em grande parte devida a principios fixos pelo carvão (materias corantes), embora aggravada pelos principios basicos.

(1) Na observação 8.^a a urina de dia muito toxica contem 72 mgr. de leucomainas, e a de noite 64 mgr. Na observação 9.^a as urinas dos mesmos periodos conteem respectivamente 56 e 32 mgr.; a observação 10.^a fornece-nos a proporção de 40 mgr. para a urina de dia e 32 para a de noite.

(2) CHIBRET e IZARN. art. cit. C. R. 1886, t. CII, p. 1172 e BOUCHARD (CHARLES), *op. cit.*, p. 42.

Se porém procuramos desviar alguns dos elementos mais toxicos, como materias côrantes soluveis na agua e productos mine-raes, e este resultado é obtido no residuo al-coolico, que como vimos dissolve ao mes-mo tempo quasi todas as leucomainas, nós assistimos aos seguintes curiosos factos:

1.º A dose toxica do residuo alcoolico é directamente proporcional á quantidade de leucomainas contidas na urina em natu-reza (1).

2.º Entre os symptomas produzidos pela injeccão dos productos soluveis no alcool existem a salivacão e a narcose que como veremos são apanagio d'algumas leucomai-nas contidas n'estas urinas.

Assim, é aos principios basicos, que os productos soluveis no alcool devem uma parte consideravel da sua toxicidade.

Os elementos urinaes soluveis no al-cool são ainda caracterisados por algumas particularidades symptomatologicas.

A *myosis* nunca se produz ou é, como

(1) Esta proporcionalidade resulta da comparação en-tre as doses toxicas do residuo alcoolico e a proporção das leucomainas dissolvidas.

| Obs. | D. tox. | Leucom. | Obs. | D. tox. | Leucom. |
|-----------------|---------|---------|-----------------|---------|---------|
| 7. ^a | 56,6 | 40 | 1. ^a | 134 | 28 |
| 5. ^a | 124 | 32 | 6. ^a | 232 | 14 |

Estas doses toxicas não representam a dose real injecta-da, sempre menor, visto que o soluto era, relativamente á urina em natureza, duas vezes mais concentrado.

nas urinas descoradas, leve e passageira, ou produzindo-se *post mortem*.

Da parte do aparelho respiratorio, manifesta-se uma polypnea primitiva, seguida e terminada pela dyspnea e hypopnea, peculiares a todas as injeccões realizadas.

O residuo alcoolico produz salivacão começada tardiamente, mas por vezes intensamente. Este symptoma uma unica vez encontrado na urina em natureza, pelo menos n'estas experiencias de toxicidade pathologica, deve ser attribuido, como veremos, á acção dos principios alcaloidicos.

Trez dos residuos experimentados possuiam uma nitida acção narcotica, sem paralysisia e com conservação dos reflexos (1), enfraquecidos e provocando por excitação movimentos arrastados e pareticos.

Com a injeccão dos outros trez residuos a acção é, analogamente á que caracteriza as urinas em natureza, pronunciadamente convulsivante. A substancia em que reside esta propriedade não encontrada em algumas das urinas que estudamos, não encontrada ainda nas urinas normaes (2) póde provir talvez do estado febril do doente; a sua natureza será ainda discutida nos capitulos seguintes.

Finalmente é nos productos soluveis no

(1) Esta acção narcotica foi obtida com as urinas das obs. 1.^a, 5.^a e 6.^a, exp. 17.^a, 21.^a e 36.^a

(2) BOUCHARD, *op. cit.*, p. 57.

alcohol que reside mais intensamente a propriedade diuretica; prova-o a experiencia XVII em que um coelho de 2^k tendo recebido por kilogramma 67^{cc.} de residuo alcoolico, contendo 1,021 d'urêa, emite 110^{cc.} d'urina em que existem 11^{gr.},3 d'urêa por litro (1^{gr.},25 na porção emittida), quantidade superior á media normal: 6 gr. por litro d'urina normal de coelho (1).

A diurese provocada pela urina favorece assim a sua eliminação mais activa. Em todos os ensaios a porção d'urêa contida na urina emittida, sempre muito inferior á contida na urina injectada é comtudo superior á media existente na urina normal do coelho.

Nem sempre a injectão d'urina em natureza ou dos seus productos alcoolicos provoca a diurese, que parece não ter tempo de se manifestar, attenta a rapidez da injectão. Quando a morte se não realisa immediatamente, veem-se nas primeiras horas apoz a experiencia sobrevir abundantes e frequentes micções que põe assim serio estorvo ao envenenamento do coelho.

Esta propriedade diuretica como o demonstrou Bouchard, Mairat, etc., e como acabamos de confirmar, pertence principalmente á urêa, se bem que do conjuncto de todas as nossas experiencias se deprehenda

(1) CHARRIN—*Poisons de l'organisme*, op. cit., p. 66.

a importancia do volume injectado e d'algumas substancias a que ainda nos referiremos.

c) PRODUCTOS SOLUVEIS NA AGUA (1).

A toxicidade do residuo aquoso, em media inferior á do residuo alcoolico (2), apresenta oscillações muito vastas e que os paragraphos anteriores teem frisado e definido, estabelecendo sobretudo a sua relação com a predisposição do doente á tuberculose.

A toxicidade d'este soluto reside em algumas substancias organicas muito activas (substancias córantes) (3), não existentes ou pelo menos só em porção minima, em algumas urinas, e nos productos mineraes que dissolve quasi em totalidade (4).

Este residuo produz a myosis, não tão intensa como na urina em natureza, mas em maior evidencia que na injectão d'urinas descoradas ou de residuos alcoolicos.

E' além d'isso sempre convulsivante. As contracções são intensas, rapidas e violentas.

(1) Sobre a sua preparação vêr nota 1 da p. 193 d'esta dissertação.

(2) A do residuo alcoolico sendo representada por 0,53 a do aquoso sel-o-ha por 0,4.

(3) Vêr as exp. 37.^a e 38.^a, Tab. x.

(4) O residuo alcoolico dissolve em media 0,7 de substancias organicas e 0,16 de substancias mineraes; a perda que resulta da somma dos dois extractos aquoso e alcoolico comparada com o da urina em natureza é de 0,12 para as mat. org. e 0,1 para as min., logo o residuo aquoso fica com 0,18 de subst. org. e 0,75 de mineraes. Vêr p. 193 e 194 e nota 2 da p. 193 d'este volume.

A propriedade myotica e parte da convulsiva residem nos elementos organicos fixos pelo carvão. Assim o demonstram a injeção d'urinas descoradas, não myoticas e pouco convulsivas e ainda o resultado nitido das experiencias 37.^a e 38.^a Ao passo que na experiencia 37.^a um coelho morre com a injeção de 25^{cc.} do residuo aquoso da urina da observação 6.^a, produzindo a myosis e contracções, o mesmo residuo aquoso descorado (1) não produz a morte sob a dose de 67^{cc.},5 e caso mais curioso o diametro pupillar não varia e as convulsões não se manifestam; apenas a agitação e exaltação dos reflexos parecem ser o resultado da acção dos elementos mineraes que quasi exclusivamente contem.

A' autopsia era frequente encontrar-se uma coloração diversa dos coagulos ou sangue que enchiam as cavidades cardiacas dilatadas. Ao passo que os que occupavam a auricula e ventriculo esquerdos eram rubros e rutilantes, os das cavidades direitas eram ao contrario vermelho escuro.

d) PRODUCTOS MINERAES.

A toxicidade d'estes productos e a sua influencia na explicação da venenosidade urinaria deprehende-se de todo o exposto.

(1) Por processo igual ao empregado com urinas em natureza, Vide nota 1 da p. 187.

A toxicidade das urinas descoradas, a dos productos soluveis na agua, a d'estes descorados mostram-nos bem o papel activo que elles desempenham.

Os meios empregados para a determinação do seu verdadeiro valor como toxico urinario, fazem variar muito as conclusões, tornando pouco proveitosos alguns ensaios.

Assim ao passo que pelos meios indirectos a que temos alludido a toxicidade d'estes productos deve ser inferior a 0,4, que tal é a media de toxicidade do residuo aquoso, que como vimos continha a grande parte dos elementos mineraes (1), os meios directos (2) fornecem-nos uma media de 0,7, muito elevada e incompativel com a toxicidade dos outros extractos. Por vezes mesmo o soluto que contem as substancias mineraes é mais toxico ou tão toxico como a urina de que proveio, o que é perfeitamente paradoxal e incomprehensivel.

Este resultado segundo Bouchard deve

(1) Vide p. 200 e nota 4

(2) O residuo mineral era obtido pela evaporação a banho d'areia e em capsula de platina d'um volume conhecido d'urina; o residuo secco, carbonisado sobre um bico de Bunsen era triturado com agua distillada e filtrado de modo a separar o carvão; o liquido que passava de côr acastanhada, conjunctamente com as aguas de lavagem, era de novo evaporado á seccura e carbonisado, e o residuo dissolvido em agua distillada e filtrado. O tratamento repetia-se quando o liquido era ainda côrado. Obtinha-se assim um liquido limpo, incolor contendo todas as substancias mineraes e nenhuma organica.

ser attribuido a transformações chimicas operadas durante a calcinação, meio que elle considera pouco proveitoso, recommendando antes a carbonisação. Este meio que foi o empregado por nós, não nos forneceu, como acabamos de vêr, resultados concordantes. A explicação reside talvez na transformação d'alguns dos saes urinarios em carbonatos, muito mais toxicos.

Os meios indirectos bastam-nos porém a demonstrar toda a sua influencia (1); entre os elementos salinos mais toxicos, a potassa occupa o primeiro logar, prova-o as experiencias realisadas com saes de potassa, prova-o o resultado obtido com as urinas normaes,

(1) Elementos mineraes (doseados por litro) e toxicidade (da urina em natureza e dos productos salinos):

| Obs. | D. tox. da urina nat. | Dos princip. miner. | S. min. | NaCl | K ² O | Na ² O |
|------------------------|--------------------------|------------------------|---------|------|------------------|-------------------|
| | | | gr. | gr. | gr. | gr. |
| 1. ^a | 45 | 208 | 10,9 | 6,7 | — | — |
| 2. ^a | 57 | — | 17,8 | 12,1 | 1,8 | 4,9 |
| 3. ^a | 83 | 200 | 11,6 | 8,1 | 1,5 | 3,7 |
| 4. ^a | 67 | 130 | 8,4 | 5,4 | 2,3 | 2,2 |
| 5. ^a | 39 | (sup.) 66 | 13,9 | 8,7 | 2,9 | 4,4 |
| 6. ^a | 40 | 133 | 10,6 | 5,7 | 2,0 | 3,0 |
| 7. ^a | 30 | (sup.) 69 | 11,2 | 5,0 | 1,0 | 3,3 |
| 8. ^a (dia) | 12 | — | 10,4 | 7,5 | 2,6 | 2,6 |
| — (noite) | 137 | — | 10,7 | — | — | — |
| 9. ^a (dia) | 20 | (sup.) 100 | 10,8 | 6,1 | 2,1 | 2,9 |
| — (noite) | 95 | — | 11,5 | — | 1,2 | 4,2 |
| 10. ^a (dia) | 50 | — | 17,6 | — | 1,8 | 5,1 |
| — (noite) | 75 | — | 16,6 | — | 3,1 | 5,6 |

A abreviação *sup.*, indica que a dose deve ser superior á indicada. A origem d'estes numeros, obtidos por meios indirectos, encontra-se nas tabellas.

onde encontramos alguma relação entre a dose toxica e a quantidade de potassa contida na urina. Aqui, se bem que a percentagem em potassa não seja superior á normal encontramos ainda uma vaga relação entre ella e a toxicidade não da urina em natureza, mas da que, com probabilidade, resulta dos elementos mineraes. A comparação com a soda, chloreto e total das materias mineraes não descobre a menor relação entre a dose toxica e estes compostos (1).

A analyse de todas as observações mostranos bem evidentemente que a maior toxicidade não é, nas urinas tuberculosas, devida ás substancias mineraes. A potassa que doseamos intervem em quantidades muito variaveis, e na mesma urina vê-se toda a differença, que, sob o ponto de vista da riqueza em principios mineraes, e especialmente em K^2O e Na^2O , existe entre a urina em natureza, descorada e o residuo aquoso. Como vemos do resumo da nota anterior, algumas urinas de noite são mais abundantes em potassa que as de dia e comtudo menos toxicas.

Tambem a toxicidade da potassa varia extraordinariamente segundo o seu estado de liberdade ou combinação, e n'este ultimo caso a influencia do acido é preponderante; é assim que sob o ponto de vista toxico a

(1) Vide nota anterior.

potassa e seus saes se podem dispôr por ordem decrescente de venenosidade em potassa, carbonato, chloreto, sulfato, phosphato, etc.

E a não ser por processos muito complicados e de rigorosa analyse é impossivel procurar a percentagem d'estes saes nas urinas analysadas, os nossos ensaios de potassa e soda referindo-se á totalidade d'estas bases nas diversas composições salinas em que entram na urina.

No dominio physiologico os nossos ensaios indirectos, d'accordo com as experiencias directas dos productos mineraes, mostram-nos que parte do poder convulsivo e algumas das alterações cardiacas e respiratorias têm a sua explicação na acção das substancias mineraes, sobretudo os saes de potassa, soda e, embora em minima porção, os d'ammoniacos. Por outro lado o residuo mineral é impotente em produzir a myosis, a diurese, a hypothermia, a narcose, a salivacão, a polypnea, etc.

Tabellas

Resumo das observações de toxicidade d'urinas
de tuberculosos

**TABELLA V (Resumo das observações
OBSERVAÇÃO 1.ª J. A. G. Ramos (1) Predisposto, tuberc.**

| | Urina em natureza | Urina descorada |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| | EXPERIENCIA XV | EXPERIENCIA XVI |
| P. | 2,220 k. | 1,380 k. |
| K. ^{ma} e U. | 45 cc. — 22 | 49,2 cc. — 20,3 |
| D. | 1,014 | — |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | 1,35 gr. |
| | S. org. | 0,86 » |
| | S. min. | 0,49 » |
| | NaCl | 0,30 » |
| | Uréa | 0,40 » |
| | L. (24) | 1,08 mgr. |
| Modificações produzidas nos: | Ap. vis. | Myosis leve, mydriasis <i>post-mortem</i> , exophthalmia e enfraquecimento dos reflexos. |
| | Ap. circ. | Desordenação final, conservação das pulsações. |
| | Ap. resp. | Hypopnea, extrema dyspnea final, respiração suspirosa, suspensão e morte. |
| | Ap. dig. | Ligeira defecação normal. |
| | Ap. urin. | Emissão de 25 cc. d'urina. |
| | Ap. nerv. | Convulsões clónicas e tónicas. Conservação dos reflexos. |
| | Calorif. | — 2° |
| Autop. | Commum. Bexiga com 10 cc. d'urina. | Commum. Os pulmões bastante congestionados. |

N. B. Os numeros entre parenthesis na columna das doses toxicas (K.^{ma} e U.) volume.

(1) Estas experiencias foram executadas com o

de toxicidade de urinas de tuberculosos)

pulmonar, sub-chronica, athermica, em começo do 2.º grau

| Productos sol. no alcool | Productos sol. em agua | Substancias minerales |
|---|--|--|
| EXPERIENCIA XVII | EXPERIENCIA XVIII | EXPERIENCIA XIX |
| 2,0 k. | 1,150 k. | 1,487 k. |
| 134 (67) cc. — 7,6 | 208 (104) cc. — 4,8 | 48,4 (24,2) cc. — 20,6 |
| — | | |
| 2,06 gr. | 2,590 gr. | 0,528 gr. |
| 1,80 » | 1,01 » | 0 |
| 0,26 » | 1,58 » | 0,528 » |
| — | — | — |
| 1,21 » | 0 | 0 |
| — | 0 | 0 |
| Mydriasis leve, seguida de myosis final; exorbitismo. | Nenhuma alteração pupillar. Conservação dos reflexos. | Mydriasis leve. Pequena exophthalmia, myosis <i>post-mortem</i> . |
| Conservação inalterada das pulsações. | Sem alterações. Enfraquecimento final das pulsações. | Sem alteração sensível. |
| Hyperpnea, dyspnea e respiração superficial. Suspensão. | Respiração superficial aumentada em frequência. Dyspnea crescente. Respiração <i>post-operatoria</i> anictica. | Hyperpnea passageira, hypopnea e arrhythmia. Dyspnea, respiração soprada e ruidosa; suspensão e morte. |
| 0 | 0 | 0 |
| Emissão de 25 cc. d'urina. | Micções muito abundantes depois da injeção. Hematuria e albuminuria. | 0 |
| Socego, estado comatoso, com conservação de reflexos e seu enfraquecimento final. | Agitação, contrações clónicas e tónicas nitidas. Morte apoz violenta convulsão tónica, com opisthotonos e tremor muscular. | Convulsões clónicas violentas. Contrações tónicas generalizadas, com opisthotonos. |
| — 2º | — 1º,5 | — 1º |
| Congestão pulmonar. Congestão meníngea. Bexiga com 85 cc. d'urina. Toda a urina emitida (110 cc.) continha, 25 gr. d'urina. | A morte só se realisa 3 horas depois da experiência. A autopsia commun. Congestão pulmonar. | Persistencia das pulsações, differença na cor dos coagulos cardiacos. Congestão pulmonar arterial. |

representam a dose real injectada, visto que n'estes ensaios a urina era reduzida de total d'urinas de 2 dias. Media de 24 horas 1 litro.

TABELLA VI (Resumo das observações)

| | | OBSERVAÇÃO 2. ^a <i>Tuberc. aguda em 2.º grau</i> Urina em natureza EXPERIÊNCIA XX | OBSERVAÇÃO 3. ^a (1) Urina em natureza EXPERIÊNCIA XXI |
|--|-------------------|--|--|
| P. | | 2,415 k. | 1,860 k. |
| K ^{ma} e U. | | 57 cc. — 14 | 83,3 cc. — 11,8 |
| D. | | 1,0283 | 1,0212 |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | 2,70 gr. | 4,37 gr. |
| | S. org. | 1,69 » | 3,40 » |
| | S. min. | 1,01 » | 0,96 » |
| | Urés | — | 2,05 » |
| | NaCl | 0,69 » | 0,68 » |
| | K ² O | 0,10 » | 0,12 » |
| Modificações produzidas nos : | Na ² O | 0,28 » | 0,31 » |
| | Ap. vis. | Myosis pronunciada e gradualmente crescente, leve exorbitismo. Conservação até final dos reflexos. | Myosis primitiva, exophthalmia leve e diminuição dos reflexos palpebraes. |
| | Ap. circ. | Apóz um leve periodo d'accentuação das pulsações, sobre um outro demorado, caracterizado por fraqueza ralentamento, mas nunca irregularidade. | Diminuição e intermittencia final das pulsações. |
| | Ap. resp. | Polypnea primitiva. As respirações tornam-se progressivamente superficiaes, ralentadas, sopradas, dyspneicas, suspendendo-se com a ultima convulsão. | Respiração ruidosa, dyspnea crescente, apnea durante as contrações, hypopnea, respiração suspirosa e agonica. Suspensão e morte. |
| | Ap. dig. | Leve defecação e salivação finaes. | Leve defecação final normal. |
| | Ap. urin. | O | O |
| | Ap. nerv. | Reflexos conservados, provocando abalos que mais tarde se manifestam espontaneamente, e substituidos finalmente por contrações tonicas generalisadas, a ultima das quaes é muito violenta. | Socego, convulsões clonicas, convulsões tonicas intervalladas de estado comatoso; diminuição e abolição final dos reflexos. |
| | Calorif. | — 2º | — 1º |
| Autop. | | Coração em diastole pulsando levemente, pouco excitavel. Congestão pulmonar venosa. Bexiga com 30 cc. d'urina. | Conservação das pulsações. Congestão pulmonar venosa. Bexiga vazia. |

N. B.—(ap).—aproximado. Calculado
(dif).—calculado

(1) Urina de dois dias. Média

de toxicidade d'urinas de tuberculosos)

C. P. Cardoso, tuberc. pulmonar, accidental, adquirida, aguda, febril, no começo do 3.º periodo.

| Urina descorada EXPERIENCIA XXII | Productos sol. no alcool EXPERIENCIA XXIII | Productos sol. na agua EXPERIENCIA XXIV |
|--|--|--|
| 1,525 k. | 2,030 k. | 1,550 k. |
| 101 cc. — 9,8 | 103,4 (51,7) cc. — 9,6 | 200 (100) cc. — 4,9 |
| — | — | — |
| 4,19 gr. | 3,08 gr. | 3,09 gr. |
| 3,2 » | 2,9 » | 1,39 » |
| 0,9 » | 0,18 » | 1,7 » |
| (ap.) 2,4 » | 1,81 » | — |
| 0,78 » | 0,15 » | 0,96 » |
| (ap.) 0,15 » | 0,03 » | (dif.) 0,24 » |
| (ap.) 0,37 » | 0,02 » | (dif.) 0,69 » |
| Myosis nulla, manifestando-se <i>post-mortem</i> . Diminuição dos reflexos. | Mydriasis persistindo depois da morte. | Pupilla normal. Conservação dos reflexos palpebraes. |
| Retardamento e intermittencia final das pulsações. | Normal, á parte a diminuição e enfraquecimento finaes. | O |
| Hypopnea, dyspnea sempre crescente, respiração fraca, ruidosa, com espuma sanguinolenta pelas nariñas. | Polypnea, respiração superficial esoprada. Dyspnea crescente. Respiração fraca, suspirosa de typo Cheyne-Stockes. Suspensão, morte. | Respirações diminuidas e sopradas no fim da injeção, respiração anciosa. A' tarde normal. |
| O | Salivação. Leve defecação normal. | O |
| O | O | Micção de 37 cc. seguida d'outras muito abundantes. |
| Convulsões clonicas violentas e rapidas, cada vez mais frequentes, intervaladas de periodos de repouso, com diminuição dos reflexos. Contração tonica final. | Convulsões clonicas rapidas e violentas, seguidas de convulsões tonicis. Estado comatoso com enfraquecimento dos reflexos. Novas contrações tonicis até á morte. | Coma primitivo, leve agitação final e conservação dos reflexos. Apó a experiencia mantem-se triste, enovelado e immovel. A' tarde, normal. |
| — 1º,8 | — 2º | — 4º,3 |
| Commum. Bexiga com 38 cc. d'urina. | Commum. Bexiga com 20 cc. d'urina contendo 0,164 gr. d'urêa. | O coelho não morreu. A' tarde d'esse dia encontrava-se no seu estado quasi normal. |

pelas doses da urina em natureza por differença.

do volume de 24 horas=990 cc.

**TABELLA VII (Resumo das observações
OBSERVAÇÃO 4.^a A. da S. Nunes (1) Predisposto,**

| | Urina em natureza | Urina descorada |
|-------------------------------------|---|---|
| | EXPERIENCIA XXV | EXPERIENCIA XXVI |
| P. | 1,700 k. | 1,625 k. |
| K. ^{ma} e U. | 67,6 cc. — 16,2 | 125 cc. — 87 |
| D. | 1,015 | — |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | 2,22 gr. |
| | S. org. | 1,65 » |
| | S. min. | 0,56 » |
| | Urêa | (apr.) 1,73 » |
| | NaCl | 0,35 » |
| | K ² O | 0,15 » |
| | Na ² O | 0,15 » |
| Modificações produzidas nos: | Ap. vis. | Myosis desde o começo. Exophthalmia final. Abolição dos reflexos palpebraes. |
| | Ap. circ. | Myosis primitiva leve. Mydryasis accentuada, conservação dos reflexos palpebraes. |
| | Ap. resp. | Accentuação primitiva das pulsações, seu enfraquecimento final. |
| | Ap. dig. | Diminuição e arhythmia final das pulsações. |
| | Ap. urin. | Polypnea leve, superficialidade das respirações. Suspensão apoz a ultima contracção tonica. |
| | Ap. nerv. | Dyspnea crescente, respiração superficial e soprada. Depois da injectão a respiração é ruidosa, dyspnœica, arhythmica, retardada e de typo Cheyne-Stockes não accentuado. |
| | Calorif. | O |
| Autop. | Commum. A congestão pulmonar não era muito intensa. | Emissão <i>post-operatoria</i> de 80 cc. d'urina, seguida d'outras mais abundantes. |
| | | Contracções clonicas rapidas e violentas. Apoz a injectão estado comatoso, enfraquecimento dos reflexos, parestia dos membros, dissippando-se passadas 3 horas. |
| | | — 2°.9 |
| | | — 3°.5 |

(1) Experiencias executadas com a urina

de toxicidade d'urinas de tuberculosos)

tuberc. sub-aguda, athermica, em começo do 3.º periodo

| Prod. sol. no alcool | Substancias mineraes |
|--|---|
| EXPERIENCIA XXVII | EXPERIENCIA XXVIII |
| 1,685 k. | 1,835 k. |
| 159 (79,5) cc. — 6,8 | 130 (87) cc. — 8,4 |
| — | — |
| 2,96 gr. | 1,12 gr. |
| 2,77 » | O |
| 0,18 » | 1,12 » |
| 2,31 » | O |
| 0,14 » | 0,78 » |
| 0,09 » | 0,30 » |
| 0,01 » | 0,29 » |
| Myosis muito tardia, accentuada <i>post-mortem</i> . Exophtalmia. | Myosis primitiva, mydriasis final. Leve exophtalmia. Abolição final dos reflexos palpebraes. |
| Pulsações diminuidas e accentuadas; audição das pulsações <i>post-mortem</i> . | Diminuição das pulsações cardiacas, para o fim tornadas imperceptíveis e arhythmicas. |
| Polypnea, com superficialidade respiratoria. Suspensão temporaria e apnea durante as contracções. Suspensão final e morte. | Polypnea sempre crescente e muito exaggerada (280 por minuto, sendo prim. 72). Apnea durante as contracções. Respiração final soprada, fervorosa, ruidosa, dyspneica, com espuma sanguinolenta pelas narinas. Typo Cheyne-Stockes, suspensão e morte. |
| Leve salivacão final. | Leve defecação. |
| O | Emissão violenta de 5 cc. d'urina. |
| Contracções clonicas cada vez mais violentas, seguidas d'uma contracção tónica generalisada com opisthotonos, tremor muscular e fremito cardiaco. Estado comatoso, intervallado de convulsões. | Contracções tónicas violentas, intervalladas de convulsões clonicas. Abolição final dos reflexos. |
| — 3º,5 | — 3º,1 |
| Commum. Congestão pulmonar venosa, com pontuado hemorrhagico. Bexiga com 18 cc. d'urina, contendo 8,2 gr. d'urée por litro. | Commum. Congestão pulmonar violentissima. Trachea com espuma sanguinolenta. Bexiga com 10 cc. d'urina. |

de 2 dias; média de 24 horas 1,100 L.

TABELLA VIII (Resumo das observações)
OBSERVAÇÃO 5.^a J. Augusto. Tuberculose accidental.

| | Urina em natureza | Urina descorada |
|-------------------------------------|---|---|
| | EXPERIENCIA XXIX | EXPERIENCIA XXX |
| P. | 1,915 k. | 1,560 k. |
| K. ^{ma} e U. | 39,6 cc. — 11,3 | 38,5 cc. — 11,6 |
| D. | 1,03 | — |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | 2,72 gr. |
| | S. org. | 2,17 » |
| | S. min. | 0,55 » |
| | Urêa | 1,56 » |
| | NaCl | 0,31 » |
| | K ² O | 0,11 » |
| | Na ² O | 0,17 » |
| | L. | (32) 1,2 mgr. |
| Modificações produzidas nos : | Ap. vis. | Myosis aos 15 cc., accentuando-se no decorrer. Exorbitismo tardio com abolição dos reflexos. |
| | Ap. circ. | Sem alterações sensíveis. |
| | Ap. resp. | Polypnea com superficialidade respiratoria. Apnea no momento das contracções. Suspensão e morte. |
| | Ap. dig. | O |
| | Ap. urin. | O |
| | Ap. nerv. | Agitação primitiva com contracções clónicas e tónicas, estas ultimas raras, mas violentas. Abolição dos reflexos. |
| | Calorif. | — 1°,4 |
| Autop. | Commum. Congestão pulmonar venosa, com espuma tracheal. Bexiga com 5 cc. d'urina. | Congestão pulmonar arterial. Distincção colorimetrica dos coagulos ventriculares. Bexiga com 10 cc. d'urina. |

de toxicidade d'urinas de tuberculosos)

adquirida, chronica, fracamente febril, no meio do 2.º periodo

| Prod. sol. no alcool | Substancias mineraes |
|--|---|
| EXPERIENCIA XXXI | EXPERIENCIA XXXII |
| 2,355 k. | 1,400 k. |
| 124 (62) cc. — 3,6 | 21,5 cc. — 20,9 |
| — | — |
| 5,13 gr. | 0,318 gr. |
| 4,83 » | 0 |
| 0,29 » | 0,318 » |
| 4,0 » | 0 |
| 0,18 » | 0,238 » |
| — | 0,063 » |
| — | 0,094 » |
| — | 0 |
| Myosis primitiva passageira. Diminuição e abolição dos reflexos. Exophthalmia. | Pupilla sem alterações; abolição final dos reflexos palpebraes. |
| Sem alteração a principio, as pulsações tornam-se diminuidas e arhythmicas. | As pulsações cardiacas, audiveis sob a fórma de murmurio, accentuam-se com a morte do coelho, decrescendo depois gradualmente. |
| Respiração superficial, rapida, tornandose diminuida e soprada. Dyspnea crescente. Respiração intermittente. Suspensão. | Respiração final lenta, suspirosa e ruidosa. Suspensão e morte. |
| 0 | 0 |
| 0 | 0 |
| Socego, seguido d'algumas fracas contracções tonicas finaes, apoz as quaes sobrevem estado comatoso com diminuição e finalmente abolição dos reflexos. | Convulsões clonicas violentas e provocadas, seguidas de contracções tonicas, com abolição dos reflexos; periodos intervallares comatosos. |
| — 1º,6 | — 1º,9 |
| Congestão pulmonar venosa, com focos hemorrhagicos. Bexiga contendo 10 cc. d'urina. | Pequena congestão pulmonar arterial. Distinção dos coagulos ventriculares. Bexiga com 5 cc. d'urina. |

**TABELLA IX (Resumo das observações de
OBSERVAÇÃO 6.ª J. Santos (1) Predestinado, hereditario, tuberc.**

| | Urina em natureza EXPERIENCIA XXXIII | Urina em natureza (repetição) EXPERIENCIA XXXIV |
|--|---|---|
| P. | 2,085 k. | 1,220 k. |
| K. ^{ma} e U. | 76,7 cc. | 40 cc. — 33,7 |
| D. | 1,018g | 1,018g |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | — 1,56 gr. |
| | S. org. | — 1,13 » |
| | S. min. | — 0,42 » |
| | Urça | — 0,80 » |
| | NaCl | — 0,22 » |
| | K ₂ O | — 0,08 » |
| | Na ₂ O | — 0,12 » |
| Modificações produzidas nos : | L. | — (45) 1,8 mgr. |
| | Ap. vis. | Myosis primitiva e sempre crescente. Exorbitismo. Abolição final dos reflexos palpebraes. Myosis sempre crescente. Exophthalmia pronunciada. |
| | Ap. circ. | Pulsações conservando-se com a mesma frequencia, mas accentuadas. Enfraquecimento progressivo. Imperceptibilidade final. Accentuação, diminuição e finalmente imperceptibilidade das pulsações. |
| | Ap. resp. | Polypnea primitiva. A respiração torna-se intermittente, progressivamente dyspneica, lenta, ruidosa, estertorosa e finalmente de typo Cheyne-Stockes, Suspensão. Polypnea crescente. Intermittencias. Hypopnea e dyspnea crescente; respiração de typo Cheyne-Stockes. Suspensão. |
| | Ap. dig. | — O — O |
| | Ap. urin. | — O — O |
| | Ap. nerv. | Agitação primitiva, seguida de violentas contrações tonicis, rapidas e repetidas. Estado comatoso final, com abolição dos reflexos. Contrações tonicis generalizadas violentas. Estado comatoso após a ultima contração, com abolição dos reflexos geraes e palpebraes. |
| | Calorif. | — 3° — 1°,9 |
| | Autop. | Congestão pulmonar arterial. Coração pulsando ainda demoradamente, cheio de coagulos distinctos. Bexiga com 35 cc. d'urina. Congestão pulmonar arterial. Coagulos ventriculares distinctos. Bexiga com 10 cc. d'urina. |

N. B. — Ao passo que na experiencia XXXIII a injectão foi praticada com uma

(1) Urina de 24

toxicidade d'urinas de tuberculosos)

pulmonar, sub-aguda, athermica em começo do 2.º periodo

| Urina descorada | Productos soluveis no alcool |
|--|---|
| EXPERIENCIA XXXV | EXPERIENCIA XXXVI |
| 2,225 k. | 1,890 k. |
| + 82,7 cc. — 16,3 | 232 (116) cc. — 5,8 |
| — | — |
| 2,88 gr. | 5,02 gr. |
| 2,108 » | 4,75 » |
| 0,77 » | 0,27 » |
| 1,65 » | 3,90 » |
| 0,43 » | — |
| — | 0,04 » |
| — | 0,069 » |
| (27) 2,2 mgr. | — |
| Leve exophthalmia, nenhuma alteração pupillar. | Ligeira mydriasis, exophthalmia pronunciada. Abolição final dos reflexos palpebraes. |
| Accentuação primitiva das pulsações, sem alterações no decorrer. | Diminuição e ligeira intermittencia primitiva. Regularisação e enfraquecimento final das pulsações. |
| Polypnea prolongando-se mesmo após a experiencia. As respirações são ao mesmo tempo rapidas e sopradas. | Hypopnea crescente. Respirações sopradas, superficiaes, estertorosas e finalmente extremamente dyspneicas e lentas. |
| O | Salivação abundante. |
| Micções abundantes após a experiencia. | O |
| Ligeiras contracções. Estado comatoso final e <i>post-operatorio</i> , com diminuição dos reflexos e paresia dos membros thoracicos. | Estado comatoso com diminuição de reflexos, abolidos no ultimo periodo. Paresia accentuada. Convulsão final. |
| — 2º | — 2º,3 |
| A dose injectada não foi sufficiente para matar o coelho. Encontrava-se regenerado passado algum tempo. | Pequena congestão pulmonar. Coração contrahindo-se ainda em diastole, cheio de sangue fluido escuro. |

velocidade de 4 cc. por minuto, na experiencia XXXIV ella foi de 16 cc. por minuto. horas, 1,350 l.

TABELLA X (Resumo das observações de
Continuação da

| | Productos soluveis na agua EXPERIENCIA XXXVII | Productos soluveis na agua descolorados EXPERIENCIA XXXVIII |
|--|--|--|
| P. | 1,430 k. | 1,540 k. |
| K. ^{ma} e U. | 50 (25) cc. — 27 | + 135 (67,5) — 10 |
| D. | — | — |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | 0,74 gr. |
| | S. org. | 0,28 » |
| | S. min. | 0,46 » |
| | Urêa | — |
| | NaCl | 0,25 » |
| | K ₂ O | 0,07 » |
| Modificações produzidas nos: | Na ₂ O | 0,14 » |
| | Ap. vis. | Myosis tardia e <i>post-mortem</i> . Exorbitismo pronunciado. Abolição dos reflexos palpebraes. |
| | Ap. circ. | Accentuação das pulsações, mais tarde arhythmia com imperceptibilidade e hypocardia. |
| | Ap. resp. | Hypopnea e intermittencia respiratoria. Dyspnea extrema final, respiração ralentada, estertorosa, agonica, Suspensão. Morte. |
| | Ap. dig. | O |
| | Ap. urin. | O |
| | Ap. nerv. | Contracções clonicas rapidas e violentas, expontaneas ou provocadas. Contracções tonicis generalisadas com tremor muscular. Estado comatoso final com abolição dos reflexos. |
| | Calorif. | 0°,6 |
| | Autop. | Congestão pulmonar arterial. Coração não pulsatil, em diastole, cheio de coagulos distinctos. Bexiga com 10 cc. d'urina. |
| | | Conservação do primitivo estado da pupilla e reflexos. Exorbitismo nullo. |

(1) A porção d'urêa contida na urina em natureza era.

toxicidade d'urinas de tuberculosos)

OBSERVAÇÃO 6.ª

| Productos mineraes EXPERIENCIA XXIX | Productos mineraes adicionados d'urêa na proporção existente na urina em natureza (1) EXPERIENCIA XL |
|--|---|
| 1,700 k. | 1,605 k. |
| 55 cc. — 24,5 | 54 cc. — 25 |
| — | — |
| 0,52 gr. | 0,52 gr. |
| O | 1,0 » |
| 0,52 » | 0,52 » |
| O | 1,0 » |
| 0,27 » | Ap. 0,27 » |
| 0,10 » | » 0,10 » |
| 0,16 » | » 0,16 » |
| Pupilla no mesmo estado primitivamente. Myosis final e <i>post-mortem</i> . Exorbitismo tardio, abolição final dos reflexos. | Irregularidade pupillar final. Myosis <i>post-mortem</i> . Exorbitismo nullo. |
| As pulsações primitivamente accentuadas, enfraquecem, tornando-se indistinctas durante as convulsões. Hypocardia e imperceptibilidade final das pulsações. | As mesmas alterações que na experiencia anterior. |
| Polypnea primitiva; intermittencia respiratoria, apnea durante as contracções, seguida de polypnea intensa. Respiração final lenta, soprada, dyspneica e de tipo Cheyne-Stokes. Suspensão. | Respiração superficial, frequente, soprada. Apnea passageira seguida de polypnea. Dyspnea crescente, respiração ralentaria, ferverosa de tipo Cheyne-Stokes. Suspensão. |
| Leve defecação. | Leve defecação. |
| Micção violenta de 3 cc. d'urina. | O |
| Agitação e exaltação dos reflexos. Contractão sobrevindo em grupos periodicos, intervallados de socego. Estado comatoso final com abolição dos reflexos. | Os mesmos symptomas que na experiencia anterior. Convulsão final. |
| — 1º,9 | 1º,4 |
| Congestão pulmonar arterial. Coração não pulsatil, em diastole, cheio de sangue fluido, excitavel quando separado do thorax. Bexiga com 10 cc. d'urina. | As mesmas alterações que na experiencia anterior. |

de 20 gr. por litro, ou 1 gr. para cada 50 cc. d'urina.

**TABELLA XI (Resumo das observações de
OBSERVAÇÃO 7.^a (1) Predisposto, tuberculose**

| | Urina em natureza | Urina descórada |
|--|--|---|
| | EXPERIENCIA XLI | EXPERIENCIA XLII |
| P. | 1,680 k. | 1,190 k. |
| K. ^{ma} e U. | 30 cc. — 31,3 | 50 cc. — 18,8 |
| D. | 1,0247 | — |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | 1,82 gr. |
| | S. org. | 1,48 » |
| | S. min. | 0,33 » |
| | Urêa | 1,01 » |
| | NaCl | 0,15 » |
| | K ² O | 0,02 » |
| | Na ² O | 0,10 » |
| Modificações produzidas nos: | Ap. vis. | Myosis crescente, exophthalmia leve, enfraquecimento e abolição final dos reflexos. |
| | Ap. circ. | Tachycardia leve primitiva, seguida d'uma diminuição na frequência e accentuação das pulsações. Murmurio durante a convulsão final. |
| | Ap. resp. | Polypnea seguida d'intermittencia respiratoria. Superficialidade das respirações. Dyspnea, apnea final. Suspensão. |
| | Ap. dig. | O |
| | Ap. urin. | O |
| | Ap. nerv. | Contracções clonicas primitivas, tónicas finaes com exaltação dos reflexos. Violenta contracção tónica final com opist. trismus, e fremito muscular. |
| | Calorif. | — 0,9 |
| Autop. | Leve congestão pulmonar, trachea limpa. Coração pulsatil, cheio de coagulos. Bexiga com 5 cc. d'urina. | Coração parado em diastole, pronunciada sobretudo no ventriculo direito. Coagulos distinctos. Separado do thorax, contrae-se ainda por excitação. Bexiga vazia. |

(1) Experiencias executadas com a urina

toxicidade d'urinas de tuberculosos)

chronica, adquirida febril, no meio do 3.º periodo

| Productos solveis no alcool | Productos solveis na agua | Injecção das materias corantes |
|--|--|--|
| EXPERIENCIA XLIII | EXPERIENCIA XLIV | EXPERIENCIA XLV |
| 1,200 k. | 1,450 k. | 1,170 k. |
| 56,6 (23,3) cc. — 16,6 | 69 (34,5) cc. — 13,6 | + 188 (94) cc. — — 5 |
| — | — | — |
| Ap. 2,05 gr. | Dif. 1,05 gr. | 1,54 gr. |
| > 2,14 > | > 0,33 > | 0,45 > |
| > 0,59 > | > 0,72 > | 1,09 > |
| > 1,91 > | 0 | 0 |
| — | — | — |
| > 0,01 > | > 0,053 > | 0 |
| > 0,02 > | > 0,11 > | — |
| Myosis final pronunciada, prolongando-se <i>post-mortem</i> e mais tarde substituida por mydriasis. Leve exophthalmia. | Myosis substituida por mydriasis, durante as convulsões. Exorbitismo. Abolição final dos reflexos. | Nenhuma manifestação pupillar, exorbitismo, conservação dos reflexos. |
| Diminuição e accentuação das pulsações. Pulsações finaes tumultuarias. | Contracções tumultuarias e acceleradas em frequencia durante as convulsões. Conservação mesmo <i>post-mortem</i> das pulsações, muito im-perceptiveis. | Symptomas primitiv. comuns. Retardamento final da frequencia cardiaca, com imperceptibilidade pulsatil. Este retardamento conserva-se depois da experiencia. |
| Leve polypnea primitiva. Apnea durante as contracções, seguida de polypnea. Suspensão final. | Polypnea primitiva, dyspnea crescente, apnea durante as contracções. Respiração lenta. Suspensão. | Respiração superficial, soprada, tornando-se intensamente ruidosa, dyspnea, fervorosa e intermitente, com abundante expulsão de espuma sanguinolenta pelas narinas. Depois da experiencia as respirações chegam a attingir 200 por minuto. |
| 0 | 0 | Diarrhea abundante durante o dia da experiencia. |
| 0 | 0 | Nenhuma micção, nem mesmo <i>post-operatoria</i> . |
| Agitação e contracções clonicas. Violentas e duradouras contracções tonicis. Estado comatoso final, com abolição dos reflexos. | Agitação, contracções tonicis generalizadas, com tremor e fremito musculares caracteristicos. Convulsões finaes. | Contracções finaes clonicas dos membros posteriores, analogas ás da pata da rã na experiencia de Galvani. Conservação dos reflexos. Abatimento, e parestesia dos membros posteriores. |
| — 2° | 1° 8 | — 2° |
| Leve pulsação cardiaca. Coração excitavel. Bexiga contendo 5 cc. d'urina. | Coração em diastole, cheio de sangue fluido, diversamente corado; parado e excitavel. Congestão pulmonar arterial. Bexiga com 8 cc. d'urina. | A morte não se realizou, persistindo o coelho durante dois dias, sobretudo com abatimento pronunciado, augmento da frequencia respiratoria e diminuição da cardiaca. |

de dois dias; média de 24 horas 940 cc.

TABELLA XII (Resumo das observações de

| OBS. 8. ^a Predestinado, tuberc. hereditaria sub- chronica, febril, no começo do 3. ^o periodo. | | | |
|--|--|--|--|
| | Urina de dia (550) EXPERIENCIA XLVI | Repetição EXPER. XLVII | Urina de noite (570) EXPERIENCIA XLVIII |
| P. | 1,650 k. | 1,160 k. | 1,670 k. |
| K. ^{ma} e U. | 12 cc. — 45,8 | 15 cc. | 137 cc. — 4,1 |
| D. | 1,0203 | 1,0203 | 1,015 |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | — | — |
| | S. org. | — | — |
| | S. min. | 0,124 gr. | App. o mesmo |
| | NaCl | 0,09 » | — |
| | K ₂ O | 0,031 » | — |
| | Na ₂ O | 0,032 » | — |
| | L | (72) 0,86 mgr. | (64) 8,7 mgr. |
| Modificações produzidas nos: | Ap. vis. | Mydriasis exaggerada durante as contracções; myosis <i>post-mortem</i> . Abolição final dos reflexos e exophthalmia pronunciada. | Os mesmos symptomas que na experiencia anterior. |
| | Ap. circ. | Diminuição da frequência circulatoria. Estado tumultuario das pulsações, coincidindo com as convulsões. | Após uma accentuação primitiva da frequência e intensidade das pulsações, segue-se um ralentamento, com irregularidade respiratoria. |
| | Ap. resp. | Hypopnea e dyspnea primitivas, esta sobretudo expiratoria. Apnea temporaria após a qual as respirações são muito lentas, ruidosas e amplas. Suspensão. | Sem alterações em principio, as respirações tornaram-se gradualmente ralentadas, ruidosas e intensamente dyspneicas. Suspensão. |
| | Ap. dig. | O | » |
| | Ap. urin. | O | » |
| | Ap. nerv. | Agitação primitiva, seguida de violentas contracções clonicas e depois tonicis generalizadas. Rapido estado comatoso final. | Socego perturbado por contracções clonicas finas e violenta convulsão tonica generalizada, precedendo a morte. |
| | Calorif. | — 1 ^o ,4 | — 2 ^o |
| | Autop. | Pequena congestão pulmonar. Conservação tumultuaria das pulsações cardiacas, após uma das quaes forte, se seguem outras rapidas e fallhas; pára em diastole. Bexiga com 5 cc. d'urina. | Congestão pulmonar venosa, conservação das pulsações do coração, parando em diastole, excitavel. Derrame peritoneal, repleção venosa. Bexiga com 20 cc. d'urina. |

(1) Crises pseudo-convulsivas, designamos assim o quadro symptomatico d'uma e imperceptibilidade mas

toxicidade d'urinas de tuberculosos)

OBS. 9.^a O mesmo doente da observação anterior, observado oito dias depois

| Urina de dia (730) EXPERIENCIA XLIX | A mesma descórada EXPERIENCIA L | Injecção das materias córantes EXPERIENCIA LI |
|---|---|---|
| 1,240 k. | 1,210 k. | 2,0 k. |
| 20 cc. — 36,5 | 100 cc. — 7,3 | + 92 (276) — — 2,6 |
| 1,018 | — | — |
| 0,798 gr. | 2,23 gr. | 0,92 gr. |
| 0,582 » | 1,57 » | 0,46 » |
| 0,216 » | 0,86 » | 0,46 » |
| 0,162 » | — | 0,015 » |
| 0,043 » | — | — |
| 0,058 » | — | — |
| (28) 0,56 mgr. | — | O |
| Mydriasis final. Exophthalmia pronunciada. Abolição final dos reflexos. | Mydriasis final. Myosis post-mortem. Enfraquecimento pronunciado dos reflexos. Exophthalmia. | Sem alteração. |
| As pulsações a principio não alteradas, tornam-se para o fim irregulares e sobretudo tumultuarias e indistinctas. | Pulsações diminuidas; imperceptibilidade coincidindo com maior mydriasis, exorbitismo e apnea. | Diminuição das pulsações. |
| A respiração torna-se dyspneica, de tipo costal, ruidosa e lenta. Apnea durante as contracções. Suspensão. | Hypopnea pouco pronunciada. Dyspnea pronunciada. Apnea durante as crises pseudo convulsivas (1). Respiração de Cheyne-Stokes. | Dyspnea leve. Polypnea accentuada, regenerando-se facilmente depois da operação. |
| O | O | O |
| O | O | Nenhuma micção nem mesmo post-operatoria. |
| Socego intervallado a meu-do por periodos de convulsões clonicas violentas, tornadas para o fim tonicis e frequentes, de modo a conservar o coelho quasi em convulsão permanente. | Socego continuo e completo. Enfraquecimento dos reflexos. Morte sem uma unica contracção. | Sem alterações sensiveis. Augmento dos reflexos. |
| — 1° | — 2°,3 | — 1,3 |
| Pequena congestão pulmonar. Conservação tumultuaria e demorada das pulsações cardiacas. Bexiga com 15 cc. d'urina. | Congestão pulmonar accentuada, trachea cheia d'espuma. Coração parado em diastole, não excitavel. cheio de sangue fluido. Bexiga com 10 cc. d'urina | A morte do coelho não se realizou, regenerando-se depressa das leves alterações produzidas pela injecção. |

convulsão a que falta porém a contracção; existe a mydriasis, exophthalmia, apnea não murmurio cardiaco.

TABELLA XIII (Resumo das observações de

| | Continuação da OBS. 9. ^a | | OBS. 10. ^a Predisposto; da, febril, no com. |
|--|---|---|--|
| | Urina de noite (650) EXPERIENCIA LII | | Urina de dia (450) EXPERIENCIA LIII |
| P. | | 1,150 k. | 1,390 k. |
| K. ^{ma} e U. | | + 95 cc. — 6,8 | 50 cc. — 9 |
| D. | | 1,0165 | 1,0252 |
| Porções contidas na dose injectada. | T. dis. | 3,24 gr. | 2,445 gr. |
| | S. org. | 2,14 » | 1,565 » |
| | S. min. | 1,09 » | 0,88 » |
| | K ² O | 0,11 » | 0,118 » |
| | Na ² O | 0,40 » | 0,256 » |
| | L | (32) 3,04 mgr. | (40) 2,0 mgr. |
| Modificações produzidas nos: | Ap. vis. | Myosis ligeira. Exophtalmia nulla. Conservação dos reflexos. | Myosis muito intensa. Enfraquecimento dos reflexos. Exorbitismo final. |
| | Ap. circ. | As pulsações a principio acceleradas, tornam-se fracas e lentas, regularisando-se gradualmente depois da operação. | Pulsações diminuindo gradualmente em frequencia e intensidade, mas sempre rhythmicas. |
| | Ap. resp. | Leve polypnea. Dyspnea crescente, respirações intermitentes, ruidosas, irregulares, com espuma pelas narinas. | Polypnea muito intensa. Os movimentos respiratorios superficiaes e soprados, chegam a attingir 132 mov. por minuto (60 resp. prim.). Após o meio da injectação dyspnea, hypopnea e irregularidade respiratoria. Suspensão. |
| | Ap. dig. | O | Defecação normal. |
| | Ap. urin. | Emissão de 10 cc., seguida após a experiencia, de outras abundantes. | Emissão de 10 cc. d'urina. |
| | Ap. nerv. | Socego. Leve agitação com convulsões fracas ás doses terminaes. Suspensa a injectação o coelho é comatoso, paretico; reflexos conservados mas muito fracos; estado geral grave. | Agitado em antes da experiencia, cae em estado comatoso durante a injectação. O socego e enfraquecimento dos reflexos, sobretudo geraes, mantem-se até final, em que algumas contracções clonicas, seguidas d'uma violenta convulsão tónica, põe fim á vida do coelho. |
| | Calorif. | — 2°,1 | — 2°,7 |
| Autop. | Não se realizou a morte do coelho e embora o seu estado fosse muito grave, reflexos palpebraes muito enfraquecidos, pulsações lentas, respiração dyspneica, intermitente e lenta, estes symptomas desvaneceram-se. Estado normal no dia seguinte. | | Fraca congestão pulmonar, trachea limpa, Conservação demorada das contracções cardiacas; o coração para em diastole, ventriculos com coagulos. Rins levemente congestionados. Intestinos injectados. Bexiga com 10 cc. d'urina. |

toxicidade d'urinas de tuberculosos)

| | | |
|--|---|--|
| tuberc. adquirida agudo 3.º periodo. | OBS. 11.ª Não predisposto; tuberc. adquirida sub-aguda, athermica no fim do 1.º grau. | |
| Urina de noite (330) EXPERIENCIA LIV | Urina de dia (950) EXPERIENCIA LV | Urina de noite (900) EXPERIENCIA LVI |
| 1,450 k. | 1,350 k. | 1,020 k. |
| 75,8 cc. — 4,3 | 92,5 cc. — 10,2 | 88 cc. — 10,2 |
| 1,0257 | 1,0121 | 1,0119 |
| 4,21 gr. | 2,13 gr. | 1,92 gr. |
| 2,95 » | 1,43 » | 1,26 » |
| 1,25 » | 0,70 » | 0,66 » |
| 0,23 » | — | — |
| 0,42 » | — | — |
| (32) 2,43 mgr. | | |
| Myosis intensa. Exophthalmia durante as contracções. Enfraquecimento dos reflexos, abolição final. | Myosis pouco intensa, exophthalmia leve, conservação dos reflexos; seu enfraquecimento final. | Myosis pouco intensa, accentuando-se <i>post-mortem</i> . Enfraquecimento dos reflexos. Oxophthalmia nulla. |
| Leve modificação primitiva. Para o fim seguem o rythmo respiratorio e são pouco perceptíveis, sobretudo durante as convulsões. | Enfraquecimento e ralentamento finaes das pulsações. Rythmo respiratorio. Pulsações audíveis <i>post-mortem</i> . | Para o fim da injeccão as pulsações tornam-se ralentadas e fracas. |
| Leve hypopnea. Dyspnea primitiva e sempre crescente. Apnea durante as contracções: dyspnea intensa, ruidosa; respiração de typo Cheyne-Stockes. Suspensão. | Polypnea intensa primitiva (de 90 a 180). Respiração superficial e soprada. Dyspnea, irregularidade; respiração ruidosa e de typo Cheyne-Stockes. | Polypnea intensa (de 72 a 156); respirações superficiaes e sopradas, progressivamente dyspneicas, irregulares, com periodos d'apnea; respiração final de Cheyne-Stockes. |
| O | O | Leve defecação. |
| O | O | O |
| Contracções clonicas rapidas e repetidas após o meio da injeccão, e seguidas de convulsões clonicas generalizadas com apnea, exorbitismo, etc. Convulsão final. | Socego primitivo, contracções clonicas finaes, mais accentuadas nos membros posteriores. Convulsão clonica final violenta. | Contracções clonicas, tornadas progressivamente mais frequentes e intensas, espontaneas e provocadas. Reflexos exaltados. Convulsão clonica final. |
| — 1",8 | — 1",7 | — 2" |
| Congestão pulmonar intensa, com pontuações hemorrahgicas, trachea espumosa. Conservação das pulsações. Exaggeração dos movimentos peristalticos. Bexiga vazia. Contracções fibrilares <i>post-mortem</i> . | Congestão pulmonar rubra, trachea limpa. Conservação das pulsações. Coração em diastole, cheio de sangue espesso. Bexiga e ureteres dilatados por 40 cc. d'urina. | Congestão pulmonar intensa. Tecido como maceado. Conservação das pulsações. Coração excitavel. Bexiga com 15 cc. d'urina. |

V

LEUCOMAINAS DAS URINAS DE TUBERCULOSOS

Methodos d'analyse empregados, seu valor. a) *Methodo d'extracção de Gautier*, identificação da trimethylamina, exiguidade e impureza dos residuos. b) *Methodo d'extracção pelo phosphomolybd.*, separação das bases. c) *Toxicidade geral das leucomainas*, valor toxico e symptomatologia das leucomainas tuberculosas. d) *Analyse de cada grupo de bases*: Bases A, seu pequeno valor; B 1º e B 2º, bases xanthicas; bases B 3º, seu valor physiologico, toxicologico e chimico. Estas bases produzem convulsões e hypopnea; bases C, sua importancia, a narcose, sialogenese e apnea são os caracteres physiologicos d'estas bases, o seu valor toxico. e) *Complexidade das leucomainas*. f) *Extracção pelo methodo de Griffiths*.



PARA o estudo d'estes compostos empregamos com desigual proveito os dois methodos de Gautier.

O primeiro indicado como o mais proprio para uma investigação leucomainica geral, não nos forneceu conclusões proveitosas. O estorvo produzido pelas grandes quantidades d'urêa torna-o improprio para o estudo das leucomainas da urina.

Basea-se este processo, como os methodos vulgarmente empregados na analyse toxicologica, na extracção das bases por os di-

versos solventes neutros em solutos acidos ou basicos.

Só em condições muito favoraveis elle poderá produzir bons resultados.

O segundo basea-se na precipitação de todas as bases pelo phosphomolybdate e sua separação ulterior por alguns reagentes precipitantes. Este methodo empregado por Gautier e Lundi, a proposito das experiencias sobre a carne muscular conservada (1) ainda não foi applicado á urina, se bem que o processo de Thudichum lhe seja analogo. Os resultados que colhemos da sua applicação foram os mais favoraveis, se attendermos a que a porção d'urina sobre que operamos era minima: 12 litros, ao passo que recomendam nos variados methodos uma porção nunca inferior a 50 litros.

Ao passo que operando sobre 20 litros d'urina, o primeiro methodo não nos forneceu senão residuos fracos e impuros, o segundo, com quantidade quasi metade menor, fornece residuos abundantes e relativamente puros. Foi elle que nos permittiu formular algumas conclusões interessantes sobre a toxicidade e quantidade das leucomainas da urina.

Deve merecer-nos ainda maior confiança porquanto é um methodo de maior rendi-

(1) Vide p. 34 e seg. e 71 d'esta dissertação.

mento. Baseado em facto muito geral, a precipitação de todas as leucomainas pelo acido phospho-molybdico, os residuos representam o total das bases contidas no liquido ensaiado, áparte as perdas inherentes a processos analyticos d'esta natureza e a uma precipitação incompleta.

O mesmo não podemos dizer do primeiro methodo. Como ensaio e experiencia, applicamos aos seus residuos exauridos o processo da precipitação pelo acido phospho-molybdico e obtivemos precipitados abundantes, fornecendo, embora em minima porção, os diversos grupos de bases estabelecidos por este methodo.

O methodo d'extracção pelos solventes neutros, se bem que mais delicado, só forneceu residuos muito minimos em que é difficil uma tentativa de purificação.

Como desvantagem para este methodo accresce ainda a circumstancia da pureza dos reagentes empregados e o seu preço elevado: sobre aquella os trabalhos de *Oser*, *Krammer* e *Pinner*, para o alcool ethylico, de *Æschner*, e de *Conink*, para o methylico, os de *Haitinger*, *Schrotter*, *Guareschi* e *Mosso* para o alcool amylico, etc., demonstram á evidencia toda a sua importancia.

Os reagentes usados no segundo methodo, todos de natureza mineral não possuem, como se comprehende, taes desvantagens.

Em antes d'expôr as minudencias do methodo de precipitação de Gautier, resumiremos os principaes dados analyticos empregados n'aquelle primeiro methodo.

a) METHODO D'EXTRACÇÃO DE GAUTIER (1).

O ensaio realisou-se sobre um total de 20 litros d'urina, recolhidos durante 9 dias de 3 doentes, e diariamente evaporada no vacuo a temperatura não excedendo 55°. A urina era adicionada em antes da evaporação, de 4 grammas d'acido oxalico por litro (2).

O residuo secco da evaporação foi digerido no vacuo á temperatura de 45°, com 2^l,200 d'alcool absoluto (4 vezes o peso do residuo) durante 24 horas, em seguida filtrado, e o residuo insolúvel lavado com alcool (3); o licor alcoolico xaroposo é evaporado no vacuo a 45°. Sobre o residuo operaram-se ainda 3 tratamentos analogos, o primeiro com 1 litro d'alcool absoluto, o se-

(1) As minudencias do methodo foram conhecidas do emprego que d'elle fez *Thierry* para o estudo das leucomainas da gordura humana. *THIERRY (MAURICE DE) op. cit.*, p. 97, 131 e seg.

(2) O acido oxalico produzia sempre um precipitado, por vezes muito abundante, d'oxalato de cal.

(3) E' com este residuo insolúvel no alcool, inutil n'este methodo, que praticamos um dos ensaios do 2.º processo d'extracção. Precipitava abundantemente pelos acidos phosphomolybdico ou phosphotungstico em solução azotica, e parte do precipitado cedia as bases proprias aos grupos resultantes do tratamento ulterior.

gundo com 300^{cc.} d'alcool absoluto, e igual volume d'alcool a 25° e o terceiro com 1 litro d'alcool absoluto, mantendo a digestão durante 8 horas. Em todos os tratamentos, os licores alcoolicos da digestão depunham a frio um deposito crystallino abundante, separado por filtração e lavado. Era a urêa que, embora eliminada em grande quantidade, fornecia ao residuo a sua propriedade xaroposa.

O residuo final concentrado a 400^{cc.} era denso, de côr acastanhada e xaroposo; é agitado com 4 vezes o seu volume d'ether (1'600) a 65° B. e conservado em repouso durante 24 horas. N'estas circumstancias, diz o methodo, deposita-se um precipitado formado pelo residuo insolúvel na mistura ethereo alcoolica. No nosso caso, tal precipitado não se formou, separando-se simplesmente o extracto do licor ethereo.

No fim das 24 horas o licor ethereo alcoolico, de côr amarello-acastanhada, é decantado, evaporado expontaneamente ao ar livre durante as primeiras porções, em seguida a quente no apparelho de Yvon e finalmente no vacuo á temperatura ordinaria. Obtem-se um residuo fraco que dissolvido na agua e alcalinisado por um leite de cal é filtrado e em seguida successivamente agitado em tubo de separação, systema Thierry, com o ether, chloroformio, benzol e alcool

amylico. Todos estes solventes extrahem residuos minimos, sobre os quaes é simplesmente possivel caracterisar a sua funcção alcaloidica pelo reagente de *Bouchardat* e reacção de *Brauardel* e *Boutmy*.

O precipitado ou antes o extracto, separado do licor ethereo-alcoolico é posto a concentrar no vacuo sobre acido sulfurico, durante dois dias. Em seguida, alcalinisado por um leite de cal espesso, que produz um abundantissimo precipitado, é lançado sobre um filtro disposto a funcionar por diminuição de pressão.

Durante a operação da alcalinisação desenvolveu-se um cheiro intenso a *ammoniac*o e egualmente um pronunciado cheiro a peixe podre, indicio da *trimethylamina*.

Uma pequena porção do residuo é aquecida com a cal, e os vapores recolhidos sobre acido chlorhydrico fraco. Este soluto fica alcalino e cede por evaporação cristaes abundantes muito soluveis, dando precipitados crystallinos com o chloreto de platina, acido picrico e chloreto d'ouro. São formados de chlorhydratos d'amoniaco e de trymethylamina, este ultimo encoberto pela abundancia d'aquelle.

O liquido filtrado é lançado em apparelho de separação e successivamente agitado (duplamente) com ether, benzol chloroformio e alcool amylico. Com este ultimo sol-

vente a extracção não é ainda completa após 5 tratamentos.

Evaporados os solventes, obtêm-se residuos, abundantissimo com o alcool amylico, pequeno com o chloroformio, fraco com o ether e nullo com o benzol.

Todos os residuos, parcialmente soluveis em agua distillada, precipitam pelo reagente de Bouchardat, acido phosphomolybdico, tannino, iodetos duplos de cadmio e potassio e de zinco e potassio e dão com os chloretos de platina e ouro, precipitados amorphos.

O residuo amyl-alcoolico é abundante, crystallino e formado por grossos prismas ou agulhas encanastradas. Estes cristaes, fornecem nitidamente cristaes d'azotato e oxalato d'urêa quando convenientemente tratados (1).

A impureza de todos estes extractos, contendo bom numero de substancias resinosas, insolueis na agua, juntamente com a sua exiguidade, impediu o seu estudo detalhado.

b) METHODO D'EXTRACÇÃO PELO PHOSPHOMOLYBDATO.

Funda-se este methodo, como já dissemos, na precipitação de todas as bases em soluto, azotico pelo acido phosphomolybdico,

(1) CLASSEN. Analyse chimique qualitative.

ou phosphomolybdate de soda (1) igualmente em soluto acidulado por acido azotico (2).

Este composto precipita igualmente o ammoniaco e a potassa, quando esta exceda 1,5 por 100, os albuminoides e as peptonas (3), mas não precipita a urêa, acido urico e hippurico (4).

Este methodo foi operado, com leves modificações, segundo as indicações fornecidas por Gautier, a proposito dos seus trabalhos respeitantes á carne muscular conservada, sobre um total de 12 litros d'urina, fornecida por 3 doentes.

Dois d'elles, serviram-nos para o estudo da toxicidade urinaria; são os doentes das Obs. 1.^a e 10.^a (5). O terceiro de 17 annos de idade, temperamento lymphatico, soffre ha 6 mezes de tuberculose pulmonar fracamente febril e que os signaes physicos fazem incluir no meio do 2.^o periodo.

As urinas d'estes doentes foram recolhidas durante 6 dias em periodos de 24 horas,

(1) Segundo tivemos occasião d'ensaiar, o phosphotungstate de soda, ou acido phosphotungstico, são igualmente proprios.

(2) GAUTIER (ARMAND) e LANDO LANDI — *Sur les produits de fonctionnement des tissus et particulièrement des muscles, séparés de l'être vivant. Methodes analytiques.* C. R., t. CXIV, p. 1154.

(3) GUARESCHI, op. cit. p. 28.

(4) DRAGENDORFF. *Manuel de toxicologie.* 2.^o edition française—1886—p. 164.

(5) Vide: p. 166 e 170 d'esta dissertação.

em frascos contendo uma pequena porção d'acido acetico glacial, servindo não só como anti-fermentescivel, mas como fixador dos principios basicos sob a fôrma d'acetatos. Diariamente, a porção d'urina emittida por estes doentes, em media 2 litros, era distillada até pequeno volume no vacuo, a temperatura não excedendo 60° (1). Todos os dias o residuo da distillação era lançado em balão esterilizado. No fim de 6 dias, depois de se distillarem 12 litros d'urina, o residuo final achava-se reduzido a um litro.

Este residuo espesso, acastanhado e turvo foi neutralizado até ligeira reacção acida por um soluto diluido de soda caustica; n'esta occasião desenvolve-se algum cheiro ammoniacal. O liquido neutralizado é filtrado, lavado e precipitado por um excesso de acetato

(1) GAUTIER manda operar as evaporações a 100° no vacuo. O aparelho em que realisamos todas as evaporações no vacuo, compunha-se d'um grande refrigerante vertical, communicando inferiormente com dois systemas de frascos, um destinado a recolher os productos da evaporação, outro a obviar a accidentes da trompa e separado d'elles por meio de torneira de vidro, e superiormente por uma larga embocadura, posto em ligação por meio de tubos ascendentes com 3 a 4 balões onde se lançava o liquido destinado á evaporação; o liquido era introduzido dentro de cada balão, por diminuição de pressão, abrindo um tubo que saindo do balão vinha mergulhar no liquido; um dos balões era posto em comunicação com um manometro de mercurio e todos elles aquecidos isoladamente a banho maria. O frasco de segurança era posto em comunicação com a trompa. Todas as juntas hermeticamente obturadas com mistura de paraffina e cera fundidas. Este triplo ou quadruplo aparelho permittia distillar 3 a 4 litros de liquido por dia.

neutro de chumbo. Depoem-se em abundantissimo precipitado a maior parte das materias c rantes, materias extractivas, acido urico, sulfatos, phosphatos e ainda porção minima de bases, pertencendo ao grupo das leucomainas xanthicas (1).

O liquido separado por decantação e filtração do precipitado é adicionado das aguas de lavagem d'este ultimo, e sujeito à corrente sulphydrica até precipitação completa, sob a f rma de sulfureto de chumbo, do acetato de chumbo em excesso. O liquido, separado por filtração do precipitado negro de chumbo   acido em virtude d'estas manipulações e apresenta-se sob um volume de 6 litros approximadamente.

Reduzido a um litro por evaporação no vacuo a 60 ,   filtrado e adicionado d'acido azotico ($d=1,1$) até intensa reacção acida, e immediatamente precipitado por um soluto azotico d'acido phosphomolybdico ou phosphomolybdato de soda (2) até que a addição

(1) Caso se queira emprehender a separação d'estas bases, lava-se muito bem o precipitado por decantações successivas e trata-se por um soluto diluido de potassa que as dissolve. Este soluto separado por decantação e filtrado precipita a quente pelo acetato de cobre, depois de previa acidulação pelo acido acetico, as bases xanthicas arrastadas.

(2) Empregamos o acido puro e já crystallizado e o phosphomolybdato preparado por nós segundo os preceitos de Jungfleisch e Dragendorff, a partir do molybdato d'ammonio, crystallizado e puro.

JUNGFLEISCH (EMILE) *Manipulations de chimie*. Paris, 1886, p. 893 e DRAGENDORFF—op. cit. 1886, p. 164.

do reagente não produza um precipitado floccoso, de côr amarellada, descendo rapidamente ao fundo da proveta em que é feita a precipitação. A porção de reagente empregada é grande pois que além da precipitação abundante, parte do acido phosphomolybdico é reduzido a acidos molybdicos dando á urina uma côr azul intensa (1).

Depois de se não produzir mais turvação, decanta-se o liquido suprajacente ao precipitado abundante e deposto pelo repouso no fundo da proveta. Esta primeira decantação é executada o mais depressa possivel para impedir o contacto muito prolongado do precipitado com o liquido urinario e soluto azotico. Em geral meia hora basta, pois que o precipitado depõe-se facilmente. O liquido decantado é conservado em repouso para aproveitar o precipitado que deposita no intervallo de 24 horas.

O precipitado é lavado pelo maior e sem agitação, com um soluto fraco d'acido azoti-

(1) Apesar da intensa defecação que a urina experimenta sob a acção do sub-acetato de chumbo, o liquido sobre que se opera a precipitação é ainda muito denso, e aqui, como em todos os ensaios d'alcaloides urinarios a urêa pela sua abundancia e impossivel separação torna-se um dos principaes estorvos ao bom resultado do methodo. Gautier aconselha no methodo original de extracção, em antes d'acidular pelo acido azotico, sujeitar o liquido á dialise. Esta operação dispensamol-a, por inutil no caso presente. Ella não nos eliminaria o principal agente perturbador — a urêa, e o nosso liquido não continha albuminoides.

co e em seguida bem agitado com agua distillada acidulada por acido azotico e depois por agua distillada, até que não ceda á agua nenhum principio soluvel.

A limpidez completa da agua e ausencia de reacção acida e de chloretos, indicam uma lavagem perfeita (1).

O precipitado é amarello, pesado, finalmente pulverulento.

As aguas de lavagem arrastam sempre uma pequena porção de precipitado depondo-se pelo repouso sob a forma de pó amarello avermelhado que é junto ao deposito principal.

Depois de convenientemente lavado, todo o precipitado é agitado com um soluto concentrado de acetato neutro de chumbo em excesso, lançado em capsula de porcellana, e aquecido a fogo nú até ebullicão, em que é mantido durante 3 minutos, com agitação, de modo que o liquido d'amarello passa a azul-acinzentado.

N'estas circumstancias o phosphomolybdato das leucomainas transforma-se, por dupla decomposição em molybdato de chum-

(1) Esta lavagem muito demorada foi executada por substituições e decantações successivas, agitando bem o precipitado em proveta rolhada, com o liquido de lavagem; a decantação cuidadosa e lenta realisava-se perfeitamente por aspiração. Estas operações muito demoradas, só terminaram no fim de 20 dias, apoz duas decantações diarias. A filtração com diminuição de pressão é inapplicavel n'este caso.

bo insolúvel e de côr azul acinzentada, e em acetato das leucomainas que fica em solução conjunctamente com o acetato de chumbo em excesso.

A mistura é filtrada e o tratamento repetido com o precipitado que fica no filtro (1). Depois de convenientemente filtrado e lavado, este liquido, junto ao primitivo de côr acastanhada é sujeito á corrente sulphydrica, que precipita todo o chumbo e os vestígios de molybdena não atacada.

Por filtração obtem-se um liquido limpo, de côr amarella d'ouro, e reacção acida, contendo todas as leucomainas urinarias no estado d'acetatos. E' reduzido a 2 litros.

20^{cc}. d'este licor são evaporados a banho-maria; o residuo secco a 100° em estufa de agua, pesa 0,^{gr}060. Cada litro da urina analysada conteria pois approximadamente 0,^{gr}5 de bases organicas (comprehendendo o ammoniaco que como veremos passa n'este extracto).

Os 1,880 cc. são evaporados á seccura no vacuo á temperatura de 60 a 70° nas primei-

(1) Segundo *Gautier* o precipitado do molybdato póde conter vestígios de bases precipitaveis pelo acetato de cobre; para a sua separação indica o seguinte processo: «O precipitado é tratado por acido sulfurico diluido, filtrado e o licor acido quente sujeito á corrente sulphydrica; depois da separação do precipitado plumbico e molybdenico, satura-se pela baryta e as bases ficam em solução.» C. R. t. c. xiv, p. 1154.

ras porções, 50 a 60° para o fim. Deixam um residuo avermelhado que se dissolve em alcool a 50°, mantendo-o em maceração durante 24 horas.

No fim d'este tempo filtra-se, e o residuo é constituido pelas BASES A.

O licor alcoolico, tendo deixado insolueis aquellas bases, foi concentrado no vacuo, neutralisado por agua de cal, e tratado por chloreto mercurico.

Formou-se um abundantissimo precipitado floccoso de côr amarellada que é deixado em repouso durante 24 horas. No fim d'este tempo, decantado o liquido, o precipitado é lançado sobre um filtro e lavado. As aguas de lavagem juntam-se ao licor alcoolico decantado e que não precipitou pelo chloreto mercurico.

O precipitado é misturado com agua e sujeito á corrente sulphydrica que o decompõe, pondo em liberdade as leucomainas e precipitando o mercurio sob a fôrma de sulfureto. O licor filtrado, addicionado das aguas de lavagem é evaporado no vacuo, para expellir todo o acido sulphydrico e concentrar-se, e em seguida, depois de previa acidulação por acido acetico, misturado com um soluto concentrado d'acetato de cobre. Este sal precipita a frio e no intervallo de 24 horas uma serie de bases: BASES B-1.º

O precipitado era abundante, esverdeado

e leve; separado por decantação e lavado, é misturado com agua e decomposto por H^2S , a principio a quente depois a frio; o cobre é precipitado, libertando as leucomainas, cujo soluto é concentrado no vacuo até 50^{cc} .

O licor que não precipitou pelo acetato de cobre a frio é mantido em banho maria durante uma hora. Produz-se um pequeno precipitado verde escuro composto pelas BASES B-2.º Este precipitado é decomposto, analogamente ao anterior, e como elle reduzido a 50^{cc} .

O liquido que não precipitou pelo acetato de cobre, nem a frio nem a quente, é tratado por H^2S ; o cobre precipita e o liquido contendo as bases no estado d'acetatos, evaporado no vacuo e reduzido a 50^{cc} , constitue as BASES B-3.º

O licor alcoolico que não precipitou pelo chloreto mercurico e as aguas de lavagem, são reduzidas no vacuo, para expulsar o alcool. O liquido filtrado é submettido á corrente sulphydrica, filtrado, o precipitado lavado e o liquido evaporado para expulsar o H^2S . Trata-se por acetato de chumbo, filtra-se e isolam-se os metaes por H^2S . O liquido final filtrado, evaporado e reduzido a 50^{cc} , constitue as BASES C.

Metade de todas estas bases (1), 25^{cc} . do

(1) Excepto das bases A, que pela sua exigua porção foram excluidas dos ensaios que se seguem.

soluto a que foram reduzidas, é evaporada isoladamente no vacuo sobre cal caustica, á temperatura ordinaria; 5^{cc.} das mesmas, aciduladas por HCl diluido para as transformar em chloretos, são egualmente evaporadas no vacuo; 5^{cc.} são destinados, por evaporação a banho maria e exsiccação na estufa d'agua, á pesagem. O resto é reservado para os ensaios de toxicidade.

c) TOXICIDADE GERAL DAS LEUCOMAINAS.

O peso total das bases extraidas no estado d'acetatos, é de 6,^{gr.}21, incluindo o ammoniaco e alguns saes de cal que passaram no residuo C. São assim repartidas:

| | |
|---------------------|---------|
| B 1. ^o — | 0,2 gr. |
| B 2. ^o — | 0,1 |
| B 3. ^o — | 1,79 |
| C sol. no alcool | 4,07 |
| C sol. na agua | 0,05 |
| Total | 6,21 |

Estes 6,21 gr. divididos por 12 litros de urina fornecem para cada litro 0,517 gr., que deduzida a proporção correspondente de AzH^4Cl e de chloreto de calcio contido no residuo C, ficará em 0,363 gr.

0,288 gr. d'estas bases matam um coelho (1) produzindo *hypersialogenese*, *hypopnea*,

(1) EXPERIENCIA LVII. A um coelho de 1^{k.}380 são injectados 45^{cc.} d'um soluto formado por 7^{cc.}5 de cada uma

apnea e suspensão respiratoria, enfraquecimento da acção cardíaca, *coma e narcose*, intervallos por ligeiro estado convulsivo.

Assim n'este extracto alcaloidico existem substancias que produzem uma symptomatologia muito analoga á obtida com o extracto alcoolico das urinas tuberculosas, confirmando-se as suspeitas que nutriamos sobre a sua composição e razão de toxicidade.

E como veremos no decorrer, pela analy-

das bases transformadas em chloretos, filtrados e reduzidos a 100^{cc}. Desde as primeiras doses sobrevem salivacão intensa e crescente, a respiração ralenta-se, ha periodos d'apnea, com dyspnea leve, as pulsações cardíacas diminuem progressivamente d'intensidade e frequencia. Estado comatoso, intervalado a partir do meio da injeccão por contracções clónicas e tónicas, com exorbitismo leve. Morte com suspensão da respiração. Hypothermia de 2.^o

A autopsia coração parado, em diastole, excitavel. Leve congestão pulmonar, sangue muito vermelho; rins congestionados. Bexiga com 76^{cc}. d'urina.

Congestão meningeal. Dose toxica: 32^{cc}.5, contendo:

| | | |
|-------------------|---|-----------------------------|
| B 1. ^o | — | 0,009 |
| B 2. ^o | — | 0,0045 |
| B 3. ^o | — | 0,084 |
| C alc. | — | 0,188 (0,055 de AzH^4Cl) |
| C ag. | — | 0,002 |
| Total... | | 0,2875 |
| Na cl. | | 0,085 |

O AzH^4Cl foi doseado em 10^{cc}. do soluto, expulsando-o por meio da ebulição e alcalinisação com a soda, e recolhendo os vapores condensados sobre H^2So^4 N/10. A titulação do acido empregado, antes e depois da neutralisação parcial pelo AzH^3 desenvolvido, dá nos a percentagem procurada. O NaCl proveio da transformação das bases em chlorhydratos e concomitante neutralisação.

se de cada um dos grupos, esta symptomatologia e toxicidade não podem ser attribuidas ás unicas substancias mineraes existentes n'este extracto: o chloreto de sodio e o chlohydrato d'ammoniac.

Esta importantissima experiencia repetida sobre um novo coelho, mas em dose menor, sem produzir a morte (1), deu origem a uma salivacão intensa, prolongando-se apoz a experiencia, e a estado comatoso leve com diminuição de reflexos. Não se observaram alterações tardias.

Estes resultados levam-nos a admittir que as leucomainas interveem na toxicidade urinaria pela sua symptomatologia muito evidente e pela sua venenosidade, embora fraca. Calculando segundo os dados obtidos, a porção de principios basicos necessaria a matar um kilogramma de materia viva, seria contida em 500^{cc.} d'urina de tuberculosos. E como esta urina mata em media na dose de 51,5^{cc.} (2) os principios basicos fornecem approximadamente $\frac{1}{10}$ da toxicidade geral.

(1) EXPERIENCIA LVIII. A um coelho de 1,400 k. são injectados por kilogramma 17^{cc.} do soluto a $\frac{1}{10}$ das bases, produzindo salivacão desde o começo, e diminuição da acção cardiaca, tornada para o fim imperceptivel. As respirações enfraquecem e ha passageiros periodos d'apnea. Os reflexos são diminuidos; o coelho mantem-se em estado comatoso, despertado no fim por leves convulsões. A injectação não produz a morte e o coelho regenera-se com facilidade. Nenhuma micção; hypothermia de 1º,5. A dose injectada continha um total de 0,190 gr.

(2) Vide: p. 173 d'esta dissertação.

Este numero não é repudiado, antes confirmado, pelo resultado das experiencias realisadas e descriptas no capitulo anterior.

d) ANALYSE DE CADA GRUPO DE BASES.

Bases A — Estas bases eram em quantidade insignificante, quasi nulla. O seu soluto ammoniacal permittiu sómente verificar a sua precipitação pelo azotato de prata ammoniacal. Pertencem pois talvez ás bases xanthicas que encontramos em proporções maiores nos grupos seguintes.

A proposito d'estas bases diz Gautier (1): «este residuo contem a maior parte da xanthina, sarcina, guanina, carnina e bases analogas, assim como a creatina e creatinina. Trata-se por AzH^3 fraco que dissolve as primeiras sem tocar nas creatinicas. Separam-se as bases xanthicas entre si, deixando evaporar o AzH^3 ; a adenina e guanina separam-se, a sarcina e xanthina ficam dissolvidas. Precipita-se a xanthina pelo sub-acetato de chumbo ammoniacal, a sarcina fica no licor.»

Bases B 1.º — O seu peso total era de 0,2 gr. Cada litro d'urina contem pois 0,016 gr. «Estas bases, diz Gautier, precipitaveis pelo acetato de cobre a frio, recordam pelas suas propriedades os acidos carbopyridicos.»

O nosso residuo, constituido por depo-

(1) GAUTIER (ARMAND) e LANDO LANDI, art. cit. C. R., t. CXIV, p. 1154.

sito pulverulento, amorfo e de côr levemente amarellada, não fornecia porém os caracteres dos ácidos carbopyridicos mas antes o das bases xanthicas.

O chlorhydrato d'estas bases, obtido por evaporação no vacuo da sua solução chlorhydrica, era constituido na sua maioria por granações esphericas amorphas, intermeiadas de raros crystaes em bastonetes. Obtido por dissolução a quente em HCl concentrado e resfriamento consecutivo, toma a forma de pequenas lentes, se bem que haja o predomínio das granações amorphas.

Estas bases dão as seguintes reacções (1):

1.º Precipitam pelo azotato de prata ammoniacal, em soluto ammoniacal. Este precipitado solúvel no ácido azotico a quente, dá com o azotato de prata e pelo resfriamento deposição de globulos crystallinos que, quando o resfriamento é lento, adquirem o aspecto d'estrellas de ramos arborescentes ou tremidos. Idêntico precipitado é obtido, embora em menor abundancia, pelo resfriamento da solução azotica fervente do mesmo precipitado.

2.º Precipitam a quente em solução fraca pelo acetato de cobre. Convem notar que es-

(1) Estas reacções encontram-se em GAUTIER (A.) *Chimie biol.*, op. cit., p. 23 e seg., e NEUBEUER (DR. C.) e VOGEL (DR. JUL.) *Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns*. 9.º Aufl. Wiesbaden, 1890. p. 200 e seg.

tas bases provindo d'um precipitado a frio pelo acetato de cobre, depois de isoladas só precipitam nas mesmas condições, apoz um praso mais longo e com solutos concentrados. A sua abundancia relativa no extracto de que foram separadas, explica esta precipitação a frio, a que os auctores não alludem, e que mesmo serviu a Gautier para as incluir em grupo diverso. As reacções que mencionamos não deixam porém duvidas sobre a sua natureza e mesmo sobre a sua caracterisação.

3.º Dissolvidas em AzO^3H diluido e evaporadas a banho maria, deixam um residuo amarellado que passa a amarello-alaranjado nitido pela soda e se descóra pelo aquecimento.

4.º Precipitam abundantemente pelo subacetato de chumbo ammoniacal.

5.º Dão a reacção d'*Hoppe-Seyler*: coloração verde, passando a amarello acastanhada, em torno dos grãos lançados sobre um soluto aquoso de chloreto de cal alcalinizado pela soda.

O chloreto d'ouro e platina dão precipitados amorphos. Este ultimo deixa porém depôr por concentração, alguns raros crystaes quadrilateros.

O picrato d'este residuo, obtido por simples precipitação com acido picrico é abundante, e em espheras irregulares e opacas.

Quando porem se opéra segundo o methodo de Popoff (1), obteem-se duas especies crystallinas: uma em espheras inteiras ou separadas em duas meias luas unidas por uma trabecula media e outra formada por pequenas laminas quadrilateres isoladas ou em cruz.

Estes ensaios levam-nos a concluir a existencia de duas bases. Uma, em proporção predominante, pertencendo ás bases xanthicas, deve ser a xanthina ou heteroxanthina (2) muito proxima, outra em quantidade muito minima de modo a tornar impossivel qualquer investigação.

São toxicas, embora em fraca proporção. 0,01 gr. injectado sob a pelle da coxa d'uma rã produz a morte no fim de 50 minutos com exaggero da excitabilidade reflexa; para o fim a rã é immovel, em extensão forçada, agitada expontanea ou provocadamente por fino tremor muscular, percorrendo sobretudo os musculos dos membros. A respiração man-

(1) Este methodo consiste na evaporação do soluto da base com acido picrico, executada n'um apparelho muito commodo: a *Table chauffante* d'Ogier. Aos picratos a analysar, juntam-se, como se comprehende, cristaes d'acido picrico, que se conhecem por uma preparação de prova e pela sua crystallisação caracteristica ou então se eliminam por uma gotta d'agua que em geral dissolve os cristaes d'acido picrico muito soluveis, sem dissolver os que se analysam. BROUARDEL et OGIER. *Le laboratoire de toxicologie*. Paris, 1890, p. 76 e 203.

(2) A heteroxanthina, póde já precipitar a frio pelo acetato de cobre. NEUBAUER u. VOGEL, op. cit., p. 203.

tem-se até final. As alterações do coração, observadas em outra rã disposta em plancha de cortiça e archivadas as suas pulsações cardíacas em um tambor registrador de Marey, por meio da pinça cardiographica de Marey, consistiam em ralentamento continuo e exaggerado com diminuição da amplitude. O coração pára em systole. Depois de morta a rã é rígida e inerte.

Bases B 2.º—São, segundo Gautier, as verdadeiras bases xanthicas. O peso total (0,1 gr.) do pequeno residuo obtido repartido pela urina ensaiada, dá a proporção de 0,0083 gr. por litro d'urina. Os cristaes obtidos por evaporação no vacuo d'uma porção d'estas bases em HCl diluido são dos mais nitidos e variados: cristaes em finissimas agulhas dispostas em estrella, cristaes em bastonetes curtos e opacos, outros em estrellas arborescentes, outros em volumosos prismas isolados ou dispostos em K de ramos divergentes multiplos, outros em largas laminas e outros ainda em delicados quadrilateros.

Este residuo precipita a quente e não a frio pelo acetato de cobre, precipita do seu soluto ammoniacal pelo azotato de prata ammoniacal, sendo o precepitado soluvel em AzO^3H fervente, mas não se depondo pelo resfriamento; dá a reacção xanthica com o acido azotico.

O residuo injectado na dose de 0^{gr.} 01 a

uma rã, não produz mais que um leve augmento de excitabilidade reflexa.

Este residuo, pertencendo, segundo as reacções descriptas, ao grupo das bases xanthicas, não é pois venenoso. A variedade de chlorhydratos crystallinos obtidos fazem-nos entrever egualmente a multiplicidade de elementos que o compõem. A importancia theorica d'esta variedade e ao mesmo tempo da sua proporção minima, é capital. A maioria das bases xanthicas encontradas uma outra vez por varios auctores em quantidades insignificantes nas urinas normaes, existem aqui a attestar a pequena potencia oxydante da cellula do phtysico, deixando passar para o sangue, para serem eliminados pela urina, os elementos de passagem da metamorphose regressiva dos seus materiaes de conservação e energia.

Bases B 3.º—Estas bases são das mais importantes que isolamos, já pela sua quantidade, já pelas propriedades toxicas que as caracterisam. Obtidas sob o peso total de 1,^{gr.}79 (0,^{gr.}15 por litro) formam um residuo completamente solavel, de côr avermelhada, cheiro penetrante e *sui generis*, recordando a sua origem urinosa, sabor caustico e d'aspecto parcialmente crystallino. Os chlorhydratos crystallisam em diversas formas, as principaes das quaes, são grossos prismas ou placas incolores isoladas ou agrupadas, assimi-

lhando-se aos de chlorhydrato de creatinina, numerosos crystaes em forma de lente e abundantes feixes volumosos d'agulhas ou bastonetes curtos.

Estas bases, diz Gautier, contêm a guanina, creatinina e mesmo creatina separaveis pelo alcool, e bases como a neurina, cholina, butylenadiazina e analogas, as bases hydropyridicas e homologas e as que dão abundantemente o pyrrol quando distilladas com a cal.

O residuo obtido dá a reacção de *Weyl* propria da creatinina (1); isto é o seu soluto torna-se avermelhado pela junção d'uma solução diluida de nitro prussiato de soda, passa a amarello pelo aquecimento e a verde e depois azul esverdeado pela acidulação com acido acetico.

Precipita abundantemente pelo chloreto de zinco, já da sua solução aquosa, já melhor ainda do seu soluto alcoolico acidulado por HCl.

Estes caracteres bastam a definir a presença das bases creatinicas n'este extracto.

Os chloroplatinatos d'estas bases apresentam-se no estado amorpho ou crystallisados em agulhas ou hexagonos amarelllos regulares e ainda em laminas quadradas incolores e agglomeradas. Estas crystallisações não se formam senão por deposição lenta.

(1) GAUTIER (A) *Chim. biol.*, op. cit., p. 251.

Os chloroauratos são parcialmente amorphos ou então constituídos por cristaes de tres formas: feixes de curtos prismas, muito abundantes, lentes incolores pequenas e volumosas, cristaes prismaticos agglomerados, assemelhando-se em côr e aspecto á crystallisação mais vulgar do acido urico.

Os picratos, obtidos por deposição ou pelo methodo de Popoff constituem granações crystallinas, grossas espheras indistinctas, resolvendo-se por crystallisação mais perfeita e por maior amplificação microscopica (1) em densos agglomerados prismaticos e cristaes em curtos bastonetes isolados ou dispostos em X.

Precipitam pelo tannino em amarello, reagente de Bouchardat, reagente de Meyer (iodeto duplo de potassio e mercurio), acido phosphomolybdico. Dão a reacção de Brouardel e Boutmy e colorações acastanhadas com o acido sulfurico, reagente d'Erdmann, (ac. azot. e sulf.), Froehde concentrado (ac. sulf. e phosphomolybdido), etc. (2).

Injectadas a um coelho estas bases pro-

(1) Todos os cristaes mencionados são observados ao microscopio no proprio vidro de relógio em que se formam. O soluto chloroplatinico e chloro-aurico são conservados durante bastantes dias, para com auxilio de maior concentração, os obrigar a crystallisar.

(2) Algumas d'estas reacções pertencem ás bases pyridicas. VORMANN (Dr. G.) *Anleitung zur chemischen Analyse organischer Stoffe*, Leipzig und Wien, 1891, p. 363.

duzem a morte na dose de 0,128 gr. por kilogramma, com augmento da excitabilidade reflexa, seguida de violentas contracções com exorbitismo pronunciado e suspensão da respiração, que volta mais tarde sob a forma de lentas e estridulosas respirações. O coração conserva-se inalterado. A' autopsia, a suspensão das trocas entre os tecidos e o sangue caracterisam todas as alterações encontradas (1).

Estas bases produzem convulsões, com hypopnea e apnea; não têm acção sobre o coração e não produzem salivacção.

Estes resultados são brilhantemente confirmados por injeccção subcutanea em rãs (2): a respiração ralenta-se e suspende-se, os reflexos augmentam; o menor abalo as convul-

(1) EXPERIENCIA LIX. A um coelho de 1,050 foram injectados 29,5 cc. d'um soluto das bases B-3°. A excitabilidade reflexa augmenta, assim como se accentua gradualmente a diminuição respiratoria. Algum tempo depois, com exophthalmia crescente e fixidez do globo ocular, uma contracção tónica violenta percorre todo o corpo do coelho, mantendo-o em opisthotonos e apnea durante alguns segundos, apoz os quaes se produzem uma serie d'abalos rapidos terminados por um passageiro estado de coma completo, com abolição de reflexos e respirações lentas amplas e agonicas, dando logar pela sua suspensão á morte do coelho. Hypothermia de 2.º A' autopsia, contracção demorada do coração, contracções espontaneas dos musculos dos membros anteriores. O coração pára em diastole, o sangue é rubro, a congestão pulmonar arterial. Congestão meníngea. Bexiga com 10cc. d'urina. A dose toxica foi de 28cc. contendo 0,128 gr. das bases B-3.º

(2) Estas experiencias foram realisadas com rãs em liberdade e com outras montadas na plancha da pinça cardiographica de Marey.

siona. O coração sujeito entre as duas colheiras da pinça cardiographica de Marey, não experimenta mais que uma leve diminuição da sua intensidade e frequencia. Mas caso curioso, quando já a respiração é suspensa e os movimentos convulsivantes se revelam por tremor muscular generalizado, sem verdadeiras contracções *systematicas*, o coração tende a regularisar-se em força e frequencia.

Estas bases com a sua característica convulsiva, *hypo* e *apneica* são as mais toxicas das leucomainas extrahidas e ellas por si só quasi explicam a toxicidade, mas não a *symptomatologia* a que assistimos quando determinamos o grau toxico e acção *physiologica* das leucomainas urinarias (1). Ao passo que então a dose mortal continha 0,084 gr., aqui a morte realisou-se com a proporção de 0,128 gr. por kilogramma.

Bases C— Este residuo foi o mais abundantemente obtido. O seu peso total representado por 4,12 gr. comprehendia 1,054 gr. de ammoniaco expresso em AzH^4Cl (2) e approximadamente 0,08 gr. de chloreto de

(1) Vide p. 232 d'esta dissertação.

(2) O ammoniaco, suspeitado pela *crystallisação* particular obtida, foi caracterisado pelo chloreto de platina, e expulsão por ebulição com Na^2O . Foi doseado por differença de titulo acido d'um soluto de $\text{H}^2\text{SO}^4 \text{ N}/_{10}$, em que se fez passar o AzH^3 expulso por ebulição e distillação d'uma certa quantidade do liquido que continha estas bases, alcalinisado pela soda.

calcio, proveniente da agua de cal com que foi neutralizado o residuo alcoolico em antes da precipitação pelo chloreto mercurico.

Por consequencia cada litro da urina que estudamos deverá conter 0,088 gr. de AzH^4Cl e 0,214 gr. de bases não precipitaveis pelo chloreto mercurico.

O extracto d'estas bases dissolvido no alcool fraco deixa um pequeno residuo de 0,05 gr. representado por leucomainas creatinicas não precipitaveis pelo chloreto mercurico (creatina) (1).

O soluto alcoolico evaporado no vacuo, deixa um residuo crystallino, (vastas folhas de feto e crystaes em punhal denteado) constituido na sua maioria por acetato d'ammoniac.

Estas bases precipitam pelos reagentes geraes, dão a reacção de Brouardel e Boutmy, etc.

A variedade dos elementos que as compoem é-nos revelada não só pela multiplicidade das formas crystallinas do seu residuo, como pelas crystallisações diversas dos seus

(1) A proporção de creatina e creatinina foi investigada no residuo de 3 litros d'urina, depois de sujeito ao methodo de Griffiths (ver paragrapho seguinte) empregando o processo da precipitação pelo chloreto de zinco. Yvon (P.) *Manuel clinique de l'analyse des urines*, 4.^e ed., Paris, 1893, p. 116.

Por litro d'urina existia, segundo a nossa dosagem, 0,069 gr. de mistura de creatina e creatinina.

auratos, picratos e chloroplatinatos, estes ultimos porém abafados pela abundancia do chloroplatinato d'ammoniaco.

Os picratos são: espheras muito abundantes e volumosas de textura granulosa e estratificada, granulações amorphas, numerosos crystaes em finas agulhas incolores e volumosos crystaes prismaticos, amarellos.

Os chlorauratos são em granulações crystallinas irregulares, numerosos crystaes espheroidaes, analogos aos picratos de formas identicas mas mais pequenos e não estratificados, e finalmente em numerosos prismas curtos incolores e agglomerados e laminas incolores de formas triangulares e hexagonaes.

Estas bases são toxicas embora não em grau tão elevado como o grupo anterior.

A *salivação*, a *narcose* profunda e a *inibição respiratoria* são as principaes características da sua acção physiologica.

Injectadas subcutaneamente na coxa d'uma rã, produzem diminuição progressiva dos reflexos, bem depressa acompanhada de coma profundo. Os olhos fecham-se, abatem-se, as respirações diminuem e suspendem-se e a rã póde ser collocada em todas as posições sem vestigios de reacção ou de mudança; é somnolenta e inactiva embora não paralytica pois que a excitação mais viva, provoca movimentos arrastados e fracos. Este estado não

é permanente; ha 2 assomos de reacção, em que a rã se levanta sobre os membros anteriores, a respiração volta sob a forma d'um movimento amplo, os olhos abrem-se; mas esta reacção é passageira, o animal cae pesadamente apoz alguns segundos, não podendo resistir á narcose sempre continua e que lhe produz a morte gradual e sem uma unica convulsão. No meio d'estes interessantes symptomas, o coração é inalterado e continua a bater sempre regularmente, um pouco diminuido em frequencia e intensidade gradualmente decrescentes durante 3 a 4 horas, ao passo que depois de 1 hora a rã não apresenta nenhuma outra manifestação vital.

Os traçados obtidos demonstram-nos a inactividade d'estes toxicos sob o ponto de vista cardiaco.

Em um coelho, embora a dose injectada não devesse ter produzido a morte (1) ha sa-

(1) EXPERIENCIA XXX. A um coelho de 2 k. foram injectados 40^{cc.} d'um soluto contendo 0,46^{gr.} das bases C por 50^{cc.} A salvação é o symptoma observado desde as primeiras doses, os reflexos diminuem, assim como a frequencia da respiração. As pulsações são levemente alteradas. Este estado prolonga-se em fraca progressão crescente, até o fim da injectão em que, para deixar correr o liquido até ás ultimas porções, foram accidentalmente injectadas á mistura, algumas bolhas d'ar. Ao estado comatoso descripto, segue-se um tremor violento e demorado, myosis e exorbitismo terminados pela morte do coelho. A' autopsia caracteres evidentes d'embolia gazosa.

Estes resultados provam-nos que 20^{cc.}, contendo 0,184^{gr.} das bases C, eram insufficientes para produzir a morte.

livação desde o começo da experiencia, diminuição dos reflexos, socego, hypopnea e ligeiro ralentamento das pulsações cardiacas. A dose injectada foi sensivelmente egual á contida no ensaio de toxicidade geral das leucomainas.

Assim este residuo influe mais pelas suas propriedades physiologicas que pelas toxicas. Na mistura de todas as leucomainas a acção physiologica predominante é devida ás bases C, a quantidade toxica ás bases B 3º. As propriedades convulsivantes d'estas ultimas são parcialmente encobertas pela acção narcotica das primeiras.

e) COMPLEXIDADE DAS LEUCOMAINAS.

De todo o exposto depreheende-se o enorme interesse que suscita o estudo das causas da toxicidade urinaria. E quando Bouchard, procurando coordenar as theorias uremicas e estudar as suas causas, conclue pela multiplicidade e variedade dos venenos urinarios, nós acabamos d'assistir á complexidade que caracteriza um dos grupos urinarios, sobre o qual era lançada uma fraca culpa da toxicidade da urina.

Quando nos capitulos anteriores estudamos o papel importantissimo que está destinado ás materias córantes, productos extractivos variados e indistinctos e materias mineraes, na explicação da venenosidade urinaria não calculavamos ainda a complexidade

d'esses minimos productos que existem nas urinas tuberculosas na proporção de 0,363 gr. por litro e que só matam apoz a injecção da elevada dose de 500 cc. d'urina de que se isolassem todos os outros venenos.

Comprehende-se então o quanto são ainda atrasados os nossos conhecimentos sobre os componentes da urina, o liquido organico mais estudado e melhor conhecido.

Ha tanta complexidade entre a toxicidade geral da urina e os variados grupos que a compõe, como entre a toxicidade das leucomainas e as suas multiplas divisões.

Só muito ao de leve podêmos esboçar os caracteres chimicos dos diversos grupos isolados, mas com o residuo obtido era impossivel levar mais além as nossas investigações.

f) EXTRACÇÃO PELO METHODO DE GRIF-FITHS.

Este methodo basea-se na simples extracção pelo ether alcalino e tem sido empregado pelo auctor na descoberta de principios alcaloidicos nas urinas de tesorelhososos, epilecticos, rubeolosos, diphtericos, etc. (1).

3 litros d'urina acidulados por acido ace-

(1) Vide: p. 75' e 76 d'este volume. *Ptomaines extraites des urines dans quelques maladies infectieuses*. GRIF-FITHS (M. A. B.) Journal de Pharm. et de Chim., t. xxv, 1892, p. 36, onde vem citadas ptomainas da febre escarlantina, diphteria, tesorelho, sarampo, coqueluche e no volume xxvi, p. 510, da eresypela e febre puerperal.

tico foram evaporados nas mesmas condições do ensaio anterior (1) até 800^{cc}. Este residuo filtrado é alcalinizado pelo carbonato de soda e agitado com 500^{cc}. d'ether sulfurico puro. Decantado o ether, o residuo é exaurido com 4 novas menores porções d'ether. Reunidos todos os liquidos ethereos e reduzidos por evaporação espontanea a 500^{cc}, estes são agitados em 3 tratamentos successivos com 100^{cc}. d'um soluto tartrico. Os 300^{cc}. resultantes contêm no estado de tartrato a leucomaina extrahida pelo ether. Depois da sua alcalinisação pelo carbonato de soda, são agitados com ether até esgotamento. Evaporado o ether espontaneamente, o residuo é dissolvido em agua chlorhydrica, filtrado e recebido em capsula tarada. O peso do residuo secco no vacuo, sobre acido sulfurico á temperatura ordinaria, é de 0,011 gr. (0,0036 por litro). E' constituido por crystaes em agulhas finas agrupadas em cruz ou estrella dando nitidamente as reacções das ptomainas. Um accidente impediu um ensaio da sua toxicidade, que de resto a sua pequena porção tornaria de pouco proveito.

Esta base pareceu-nos pertencer ao grupo das bases B-3.^o, d'onde por processo identico, extrahimos egualmente um alcaloide em agulhas.

(1) Vide p. 225 d'esta dissertação.

Estes resultados demonstram-nos mais uma vez o pouco que podemos esperar dos processos vulgares d'analyse alcaloidica, quando tenhamos em vista proceder a uma investigação geral e completa.

VI

LEUCOMAINAS DA URINA NORMAL

- a) *Existencia de leucomainas na urina normal*: os resultados negativos de Villiers, trabalhos de G. Pouchet, Adduco, Thudichum, Gautier, Griffiths, etc., a existencia das bases xanthicas e creatinicas. b) *Methodo de extracção pelo acido phosphomolybdico*; toxicidade e composição das leucomainas isoladas, influencia dos elementos mineraes. c) *Caracteres dos diversos grupos isolados*: B 1.^o, B 2.^o, B 3.^o e C; valor toxico de cada grupo, comparação com os residuos analogos d'urinas de tuberculosos; a ausencia d'acção sialogenica e narcotica nas bases C deve attribuir-se á influencia toxica dos elementos mineraes.

a) EXISTENCIA DAS LEUCOMAINAS DA URINA NORMAL.



EXISTENCIA de leucomainas da urina normal não poderá actualmente ser negada, mesmo depois da exclusão dos derivados xanthicos e creatinicos.

Os resultados negativos de Villiers (1) que usando da extracção pelo ether alcalino, não consegue senão duas vezes extrahir das urinas de dez pessoas em plena saude alcaloides bem caracterisados e que em si mesmo,

(1) DEBIERRE (CH.), *op. cit.*, p. 167.

em variadas experiencias, só por occasião de alterações pathologicas, embora de pequena importancia, lhe foi permittido encontrar productos basicos, são invalidados pelas variadas investigações de G. Pouchet (1) de Griffiths, d'Adduco, Thudichum, Chibret e Izarn, etc.

Griffiths isola sempre pelo ether alcalino quantidades variadas de leucomainas toxicas, operando sobre diversas urinas normaes.

Adduco extrahe d'urinas de soldados em marcha e em repouso quantidades variaveis de principios basicos que demonstra não serem a neurina ou cholina (2).

Evapora a urina acidulada por H^2SO^4 a $1/100$ a secco, digere o residuo em alcool puro a $98.^o$ Agita o residuo acido depois da evaporação do alcool no vacuo, com ether; o residuo restante é alcalinizado pelo bicarbonato de soda e agitado com ether; o residuo deixado pela evaporação d'este solvente é tomado por agua chlorhydrica, filtrado, alcalinizado pelo bicarbonato de soda e agitado com ether que cede por evaporação a leucomaina pura.

N'estas condições, as urinas produzidas depois do trabalho muscular continham

(1) Vide p. 22 d'esta dissertação e HUGOUNENQ (DR. L.), *Les alcaloides d'origine animale*. Thèse de Paris, 1886, p. 70.

(2) ADUCCO (DR. VITTORIO), *Sur l'existence de bases toxiques dans les urines physiologiques*. Archives italiennes de biologie, t. IX, 1888, p. 203.

0,0045 a 0,0095 por 1000. Em antes do dia de marcha, uma quantidade menor e finalmente apoz um meio dia de repouso, uma quantidade menor ainda.

Thudichum usando d'um processo analógico ao empregado por nós, extrahe uma serie de bases, sem que seja ainda conhecido o methodo de separação (1).

A urina é acidulada com 5 % de H^2SO^4 a $\frac{1}{2}$. Os alcaloides são precipitados pelos ácidos phosphomolybdico ou phosphotungstico. O precipitado lavado é decomposto por uma mistura de baryta hydratada e chloreto de baryo por meio d'um calor brando, sem nunca deixar ao liquido um excesso d'hydrato alcalino (2).

A solução, filtrada de côr amarello avermelhada, contem os seguintes alcaloides (3).

Urochromo — Materia corante normal da urina e alcaloide amorfo.

Omicbolina — Corpo resinoso vermelho, e cuja solução é dotada de fluorescencia verde.

Uropittina, é solúvel no alcool e de côr vermelha.

Uromélanina $C^{36} H^{43} Az^7 O^{10}$. Corpo estável, insolúvel no alcool e ether, solúvel nos alca-

(1) THIERRY (MAURICE DE), *Thèse, op. cit.*, p. 112 e C. R. Ac. Sc., 1888, p. 1803.

(2) O processo que empregamos é, como se comprehendendo, superior a este.

(3) O methodo seguido n'esta separação é desconhecido, razão pela qual estas conclusões são invalidadas.

lis, e precipitando pelos ácidos; combina-se aos metaes. A urina d'um dia d'um adulto fornece 0,30 gr. a 0,5 gr.

Urotheobromina — Alcaloide crystallizado, isomero da theobromina, mas differindo d'esta pelas suas propriedades.

Reducina — $C^6H^{11}Az^3O^4$, dotada d'um consideravel poder reductor.

Parareducina — Obtida no estado de combinação com o oxydo de zinco.

Aromina — Desenvolve pela combustão um cheiro semelhante ao que dá a tyrosina nas mesmas condições.

O auctor não nos elucida ainda sobre a acção physiologica d'estas bases e sobre a sua natureza chimica.

Gautier extrahe das urinas normaes vestigios de bases hydro-pyridicas (1).

Além d'estas bases, recordando pelas suas propriedades os alcaloides cadavericos, ninguém nega a presença de muitas bases xanthicas e d'algumas creatinicas.

Entre as bases xanthicas a *xanthina*, *heteroxanthina*, *paraxanthina*, *guanina*, *hypoxanthina*, *adenina* e *carnina* teem sido encontradas na urina em variadas condições (2). A *xanthina* foi encontrada por *Marcet* em 1819 e em seguida por *Strecker* e *Scherer*; a *heteroxan-*

(1) GAUTIER (A.), *op. cit.*, p. 649.

(2) NEUBAUER e VOGEL, *op. cit.*, 9.º Aufl., 1890, p. 200.

thina por *Salomon* na urina normal, mas em muito maior abundancia na urina leucemica; a *paraxanthina* por *Salomon* e *Thudichum* em quantidade muito minima; a *guanina* por *Pouchet*; a *hypoxanthina* por *Salkowski*, *Salomon* e *Thudichum*; a *adenina* por *Stadthagen*, somente na urina de leucemicas e finalmente a *carnina* por *Pouchet*.

Entre as bases creatinicas, ao passo que ninguem põe em duvida a presença da creatinina encontrada a primeira vez por *Liebig* e em seguida por *Pettenkoffer*, a existencia da creatina affirmada por *Voit* e *Meissner*, é negada por *Hoffmann*, e posta em duvida por *Pflüger* e *Bohland* (1).

b) METHODO D'EXTRACÇÃO PELO ACIDO PHOSPHOMOLYBDICO.

Operando analogamente ao processo já descripto no capitulo anterior (2), sobre 7,5 litros d'urina, obtivemos uma totalidade de 3,57 gr. de residuo que é assim distribuido:

| | Total | Por litro d'urina |
|------|------------|-------------------|
| B 1º | 0,13 | 0,02 |
| B 2º | 0,03 | 0,004 |
| B 3º | 0,79 | 0,105 |
| C | 2,6 | 0,347 |
| | <hr/> 3,55 | <hr/> 0,476 |

(1) NEUBAUER e VOGEL, *op. cit.*, p. 218.

(2) Vide paragrapho 2.º do capitulo anterior, p. 223.

Este total não representa sómente productos alcaloidicos, mas uma quantidade consideravel de sal de potassa e ammoniaco, este ultimo que é normalmente precepitado, aquelle que só o é em concentração elevada, como existia nas urinas que ensaiamos (1).

Estes dois elementos mineraes estão contidos no residuo C e a sua dosagem executada por methodos já aqui mencionados (2) forneceu-nos:

de AzH^4Cl — 1,095 gr. (0,146 por litro)
 e de KCl — 1,185 »

o que faz reduzir as bases C a $0^{\text{gr}}.043$ por litro e baixar a somma total das leucomainas urinarias a 0,172 gr. por litro d'urina. A toxicidade d'este residuo total é elevada e um coelho morre com violentas convulsões generalisadas apoz a injeccão de 0,142 gr. por kilogramma (3), dose quatro vezes menor

(1) Vide p. 135 e 224 d'esta dissertação.

(2) Vide para a potassa, p. 153 e para o ammoniaco p. 233.

(3) EXPERIENCIA XXXI. A um coelho de 2 k. foram injectados 40^{cc.} d'um soluto constituido por $\frac{1}{5}$ de todas as leucomainas, dissolvido a 100^{cc.}. A respiração accelera-se, as pulsações accentuam-se e bem depressa sobreveem agitação seguida gradualmente d'um periodo intensamente convulsivo, com apnea, contracções clonicas rapidas, geraes e violentas, acompanhadas d'exorbitismo, myosis, abolição dos reflexos palpebraes e arhythmia cardiaca. Apóz este periodo fortemente convulsivo sobreveem um ligeiro estado comatoso com abolição completa de reflexos e murmurio cardíaco;

que a contida no ensaio identico, realisado com urinas tuberculosas.

A toxicidade elevada d'este extracto levou-nos a repetir a experiencia, obtendo com dose muito proxima uma symptomatologia perfeitamente igual (1).

Ao mesmo tempo este extracto não produziu a narcose e a salivação. Estes resultados, levam-nos á conclusão de que este accrescimento toxico e esta acção physiologica não pertencem aos principios alcaloidicos, mas aos elementos mineraes muito toxicos, potassa e ammoniaco.

A symptomatologia produzida, o estado do coração e sobretudo o facto que dos grupos isolados o mais toxico, como veremos, é o das bases C, contendo todo o AzH^3 e K^2O , são outras tantas razões que fortalecem aquella opinião:

duas a trez respirações agonicas e lentas são as unicas manifestações vitaes. Hypothermia de $1^0, 1$. Não houve salivação. A' autopsia, contracção cardiaca muito leve, o coração pouco excitavel pára em diastole, com coloração diversa do seu sangue fluido; congestão pulmonar arterial; contracções fibrilares, etc. A dose toxica continha:

| | |
|---------------------|---------------------------|
| B 1^0 — 0,006 gr. | C — 0,104 comprehendendo: |
| B 2^0 — 0,0012 » | KCl 0,0474 |
| B 3^0 — 0,0316 » | AzH^4Cl 0,0488 |

(1) EXPERIENCIA XXXII. A um coelho de 1,500 k. são injectados $18^{cc}, 7$ por kilogramma, d'um soluto igual ao da experiencia 61, obtendo-se as mesmas symptomatologia e alterações anatomo-pathologicas, da experiencia anterior.

c) CARACTERES DOS DIVERSOS GRUPOS ISOLADOS.

Bases B 1.º—Este grupo approxima-se pelas suas propriedades chimicas e physiologicas do grupo identico das urinas tuberculosas. Dá todas as reacções mencionadas, precipitando ainda pelo resfriamento da solução azotica a quente, addicionada de nitrato de prata. Este precipitado crystallino e caracteristico é formado d'agulhas entrelaçadas ou dispostas em estrellas. Deposição identica se produz pelo resfriamento da solução azotica a quente do precipitado pelo azotato de prata ammoniacal.

E' constituido por uma unica base: a *xantina*.

Bases B 2.º—Eram em proporção metade mais fraca n'estas, que nas urinas tuberculosas. Possuiam os caracteres das bases xanthicas, mencionados já, mas não a variedade de crystallisações que caracterisava o residuo identico das mesmas urinas tuberculosas. Os seus chlorhydratos são em prismas alongados ou laminas delgadas muito abundantes e raros crystaes em esferas de densas agulhas.

Bases B 3.º—Este extracto é o mais importante, de cheiro e aspecto analogos ao obtido com urinas tuberculosas, mas em quantidade menor; ao passo que n'aquellas a proporção por litro era de 0,149 gr., n'estas é de 0,104 gr.

O seu chlorhydrato apresentava-se em volumosos crystaes macroscopicos formados por agulhas sedosas muito densamente reunidas em vastas irradiações. Ao microscopio distinguiam-se ainda numerosos crystaes em prismas alongados e pequenos parallelogramos.

Os seus picratos apresentam: crystaes numerosos e volumosos, formados por laminas e prismas crystallinos em bellas espheras amarellas, assimilhando-se só na forma geral aos identicamente obtidos com as urinas de tuberculosos e crystaes em laminas allongadas.

O chloreto d'ouro produz crystaes muito semelhantes ás espheras de picratos e outros em granulações amorphas.

Os chloroplatinatos são em hexagonos amarellos e em volumosos crystaes analogos aos d'acido urico.

Este residuo dá as reacções das leucomainas créatinicas.

A sua toxicidade parece ser muito menor que a encontrada no residuo identico d'urinas de tuberculosos.

A injectão a um coelho não produz a morte e deixa-o sem symptomas graves, embora a injectão tenha sido de 0,121 gr. por kilogramma (1). O unico symptoma eviden-

(1) EXPERIENCIA XXXIII. A um coelho de 1,300 k. são injectados 75^{cc.} d'um soluto contendo 0,210 gr. das bases

te produzido, é o augmento da excitabilidade reflexa acompanhada de convulsão.

A toxicidade geral das leucomainas normaes isoladas não pôde provir, ao contrario do que se nos deparou nas urinas tuberculosas, da pequena venenosidade d'este extracto.

Bases C—Este residuo é abundante, crystallino, de cheiro penetrante; os crystaes são na sua maioria formados de saes ammoniacaes e de potassa. Alem d'estes, existem numerosos crystaes em agulha.

O seu soluto precipita abundantemente pelo acido picrico em agulhas numerosas (K^2O) e em laminas amarellas alongadas, e pelo chloreto de platina em granulações e pequenos crystaes polygonaes de chloroplatinato d'ammoniaci (AzH^3 e K^2O).

Com o chloreto d'ouro que não precipita nenhuma d'aquellas bases obteem-se numerosas granulações crystallinas, crystaes prismaticos irregulares e espheras indistinctas.

A potassa foi ainda caracterisada pelo acido tartrico e pela coloração da chamma.

N'este soluto, dando as reacções geraes

B 3º em 100^{cc}. O coelho mantem-se em socego, com a respiração normal e acção cardiaca levemente accelerada até ao meio da injectão em que se manifesta agitação seguida de fracas convulsões, com augmento dos reflexos e hypopnea. Não houve nenhuma alteração pupillar, digestiva ou urinaria. Terminada a experiencia o coelho restabeleceu-se bem depressa das leves modificações experimentadas. A dose toxica continha 0,121 das bases B 3º.

das leucomainas, precipitando pelo reagente de Meyer e manifestando em vestígios a reacção de Weyl, reside o poder toxico do soluto geral que ensaiamos.

Injectado a um coelho (1) produz a morte na dose de 0,17 gr. por kilogramma, ao passo que no extracto tuberculoso 0,184 gr. foram insufficientes a realisal-a. A dose mortal, um pouco mais elevada que a porção d'estas bases contidas no soluto que serviu á investigação toxicologica (2), e a egualdade d'acção physiologica, mostra-nos que a toxicidade elevada d'aquelle deve quasi totalmente ser attribuida a este residuo.

Mas aqui esta toxicidade anormal é devida a elementos mineraes, cuja importancia

(1) EXPERIENCIA xxxiv. A um coelho de 1,500 k. foram injectados por kilogramma, 17^{cc.} d'um soluto das bases B 3º a 0,95/100. A inecção produz augmento da intensidade do choque cardiaco, tornando-se as pulsações arhythmicas e as respirações diminuidas, sopradas e de typo costo-abdominal. Os reflexos exaltam-se e bem depressa sobrevêm convulsões violentas com tremor, trismus, fremito cardiaco e suspensão da respiração; a um longo abalo, com opisthotonos, exorbitismo, myosis leve, murmurio cardiaco e apnea, succede um estado final de narcose e paralyisia completa e cuja unica manifestação vital é a existencia d'alguns poucos movimentos respiratorios lentos, dyspneicos e agonicos. Morte apóz uma ultima respiração. Hypothermia de 0º,8.

A' autopsia coração parado, inexcitavel; alterações analogas ás das experiencias 61 e 62, com que de resto esta se assemelha em extremo.

A dóse toxica continha: 0,17 gr. de extracto total, comprehendendo 0,013 gr. de NaCl, 0,082 de KCl e 0,0715 gr. de AzH^4Cl .

(2) Vide p. 257 d'esta dissertação.

fica bem estabelecida, encobrendo-nos porém o verdadeiro valor toxico dos elementos que procuramos e só nos deixando entrever que a sua venenosidade será muito inferior á das leucomainas tuberculosas.

Este extracto deverá egualmente possuir uma acção narcotica (1) e sialogenea, visto que estes dois phenomenos são peculiares á acção physiologica da urina normal. Sómente n'este caso, aquella não se manifestou, pela intensidade convulsivante da potassa e ammoniaco, e esta porque a porção de bases que a poderiam produzir era em proporção minima e insufficiente na dose injectada.

(1) A injectão a uma rã do extracto das bases C, produziu symptomatologia analoga á obtida com o ensaio das bases C d'urinas tuberculosas e exposta a p. 246.

CONCLUSÕES

(DA 2.^a PARTE)



REACÇÃO com o soluto concentrado d'iodeto de potassio é a mais propria para a analyse clinica qualitativa e mesmo quantitativa das leucomainas urinarias (1).

I — TOXICIDADE URINARIA.

— Os numeros que Bouchard encontrou para exprimir a toxicidade urinaria normal são verdadeiros, podendo variar a dose toxica, mas não o numero d'urotoxias, (79 a 47^{cc.} por kilogr., 30 urotoxias).

— Os nossos resultados confirmam a acção physiologica descripta por Bouchard e as variações de dose e de symptomas que cara-

(1) *Vide* sobre a sua formula p. 118. Talvez que a precipitação por o acido phosphomolibdyco e separação do precipitado, possa vir a constituir um methodo mais rigoroso.

cterisam as urinas de dia e de noite, aquellas sendo mais toxicas e narcoticas, estas menos toxicas, convulsivantes e mais diureticas. Estas differenças parece não serem influenciadas pela actividade ou repouso em cada um dos periodos.

— A toxicidade das urinas tuberculosas é no seu conjuncto levemente inferior á das urinas normaes. (51,^{cc.}5 por kilogr., 23,6 urotoxias).

— Sob o ponto de vista da aptidão com que o doente contrahi a tuberculose e sobre a evolução d'esta, a toxicidade urinaria póde ser dividida em (1)

a) Urinas de *predestinados*, dotadas d'um poder toxico mais elevado que as urinas normaes (32,^{cc.}6 por kilogr., 40 urotoxias).

b) Urinas de *predispostos*, cujo poder toxico é intermedio entre aquellas e as seguintes (50,^{cc.}2 por kilogr., 20,7 urotoxias).

c) E urinas de *não predispostos*, cuja toxicidade é notavelmente inferior á normal. (67,^{cc.}6 por kilogr. 14,3 urotoxias).

— As urinas de tuberculosos são caracterisadas pela sua propriedade violentamente convulsiva, pela intensidade das alterações respiratorias e pelo seu menor poder hypothermico.

a) Sob este ponto de vista a acção hypo-

(1) Vide: p. 179 d'esta dissertação.

thermica é inversamente proporcional ao estado febril do doente (1).

— As variações de toxicidade urinaria diurna e nocturna mantêm-se com os mesmos caracteres das urinas normaes, na urina de phytisicos, á parte as modificações que a propriedade convulsiva lhes póde imprimir.

II— CAUSAS DA TOXICIDADE URINARIA DAS URINAS DE TUBERCULOSOS.

— Sob o ponto de vista da venenosidade os principios urinarios podem dispor-se por ordem decrescente de toxicidade:

a) As *materias córantes* (0,4 a 0,5) que representam quasi metade d'esta toxicidade. O grau elevado d'esta ultima na urina dos predestinados é devido a uma substancia córante (fixada pelo carvão) soluvel na agua (2).

b) *Productos mineraes* (0,3 a 0,4) e sobretudo a potassa no estudo de chloreto, a soda e o ammoniaco, que influe, embora em proporção fraca.

c) *Leucomainas* (0,1 a 0,2) dotadas de fraco poder toxico, mas d'accentuada acção physiologica.

d) *Productos diversos*, cuja ennumeração e intervenção, é ainda impossivel de definir.

(1) Vide p. 177 d'este volume.

(2) A criação d'este grupo não invalida a inclusão d'estas substancias em outras classes, visto que a verdadeira natureza chimica das materias córantes é ainda desconhecida.

— Sob o ponto de vista da acção physiologica podemos distinguir.

1) Uma substancia *myotica*; pertence ás materias córantes; não é principio basico.

2) Outra *sialogenea*—é um alcaloide, não precipitando pelo chloreto mercurico; não póde ser confundida com o ammoniaco.

3) Outra *narcotica*—pertencendo ao mesmo grupo de bases.

4) Substancias *convulsivantes*: a esta categoria pertencem a) algumas materias córantes ou substancias fixas pelo carvão e as mais activas das quaes são insolueis no alcool; b) leucomainas, umas pertencendo ao grupo dos compostos xanthicos e sobre tudo creatinicos, outras, as mais notaveis, ao grupo de bases precipitando pelo chloreto mercurico e não pelo acetato de cobre, e analogas ás ptomainas; e finalmente outras b) mine-
raes — potassa, soda e ammoniaco, são as mais importantes nas urinas normaes depois dos principios córantes.

5) Uma outra *diuretica* é, pelo menos, a urêa.

6) Outra *hypothermica*, de natureza indeterminada mas não mineral.

Além d'estas, mencionadas por Bouchard e para algumas das quaes nos parece ter realisado especialisações interessantes, mencionamos ainda:

7) As *modificações respiratorias* muito varia-

das e que nos pareceram ser devidas *a)* á massa líquida e saes (dyspnea, respiração ruidosa, soprada e fervorosa); *b)* a principios alcaloidicos pertencendo sobretudo ao grupo de bases não precepitando pelo chloreto mercurico e produzindo a apnea e hypopnea e *c)* ás materias córantes originando a polypnea.

8) E finalmente as fracas *alterações cardiacas*, diminuição da intensidade e frequencia que podem ser attribuidas ao chloreto de sodio ou a outros elementos salinos (1).

Muitas d'estas conclusões podem ser applicadas ás urinas normaes, em que o papel das leucomainas é menos evidente.

III — LEUCOMAINAS DAS URINAS TUBERCULOSAS E NORMAES.

As leucomainas augmentam no estado tuberculoso; ao passo que cada litro d'urina normal continha $0^{\text{gr}}.172$, na urina tuberculosa existia $0^{\text{gr}}.363$ por litro. Este augmento executa-se sobretudo á custa das bases precipitaveis pelo chloreto mercurico e não pelo acetato de cobre, bases proximas das ptomainas pyridicas; e das que não precipitam pelo chloreto mercurico (2).

Sob o ponto de vista qualitativo as bases

(1) Vide p. 156 d'este volume.

(2) Sobre os numeros que representam a quantidade de leucomainas em cada grupo vêr os respectivos capitulos.

das urinas tuberculosas não parecem differir essencialmente das normaes.

As leucomainas isoladas originam umas narcose, outras salivação, outras convulsões e outras finalmente determinam hypopnea e apnea. A acção que ellas produzem sobre o coração é quasi nulla.



PROPOSIÇÕES

ANATOMIA — Não existem nervos opticos.

PHYSIOLOGIA — A hydratação é um dos principaes mecanismos da nutrição geral.

MATERIA MEDICA — As acções toxicas são reguladas pelas leis chimicas.

OPERAÇÕES — A *enterectomy* total ou parcial, seguida de *enterorrhaphia* está indicada nos casos graves e descomplicados de tuberculose ileo-cæcal.

PATHOLOGIA EXTERNA — A terminologia de Coheim é, sobre o ponto de vista clinico e therapeutico, a mais propria da inflammação.

PATHOLOGIA INTERNA — A transfusão hypodermica de sôro artificial é, pela hypertensão que realisa, a medição pathogenica da neurasthenia.

ANATOMIA PATHOLOGICA — As modificações de timbre e sonoridade dos ruidos cardiacos, pathognomonicas da endocardite aguda, são explicadas pela anatomia pathologica d'esta ultima.

PATHOLOGIA GERAL — O methodo d'Haycraft é o mais proprio para a dosagem do acido urico na urina.

PARTOS — Na intoxicação interna e insufficiencia dos emonctorios reside a pathogenia da eclampsia.

HYGIENE — Na inquinação do solo, reside a impureza das aguas do Porto.

APPROVADA

Maximiano de Lemos.

IMPRIMA-SE

O Director interino

Dr. Souto.